

Exclusivement sur le web

Façons d'identifier et de prendre en charge la dyslipidémie athérogène

Une conséquence métabolique de l'obésité et du diabète

N. John Bosomworth MD CCFP FCFP

POINTS DE REPÈRE DU RÉDACTEUR

- Les taux de mortalité de causes cardiovasculaires ont chuté de presque 40 % au cours des dernières décennies; toutefois, la prévalence grandissante de l'obésité, qui entraîne une dyslipidémie athérogène, a commencé à neutraliser ces améliorations.

- Chez les adultes, la moitié des incidents cardiovasculaires se produisent chez des patients qui n'ont pas de facteurs de risque conventionnels. Les mesures traditionnelles à court terme du risque sont influencées de manière considérable par des facteurs fixes comme l'âge et le sexe et sont moins prédictives des incidents, en particulier chez les jeunes personnes et les femmes. Les risques du patient peuvent être précisés davantage si on prend en considération le concept émergent du risque à long terme de développer des problèmes cardiovasculaires.

- Parmi les façons d'évaluer la dyslipidémie athérogène menant à un risque à long terme, on peut mentionner les scores de risque conventionnels dans le contexte du syndrome métabolique (multipliés par 1,5 pour les hommes et par 2,0 pour les femmes); l'utilisation du ratio cholestérol total/lipoprotéines de haute densité (HDL) pour calculer les seuils thérapeutiques et les cibles visées; le calcul du cholestérol non HDL à partir des résultats du bilan lipidique et la détermination des seuils thérapeutiques en ajoutant 0,8 mmol/l aux niveaux donnés pour les lipoprotéines de basse densité; ou la mesure des niveaux d'apolipoprotéines B si le patient a des facteurs de risque émergents multiples ou encore des niveaux faibles de HDL et des niveaux élevés de triglycérides.



Cet article donne droit à des crédits Mainpro-M1. Pour obtenir des crédits, allez à www.cfp.ca et cliquez sur le lien vers Mainpro.

Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs.
Can Fam Physician 2013;59:e479-91

The English version of this article is available at www.cfp.ca on the table of contents for the November 2013 issue on page 1169.

Résumé

Objectif Passer en revue les données probantes concernant la reconnaissance et la prise en charge de la dyslipidémie athérogène.

Sources des données Des études randomisées et des méta-analyses de grande qualité ont été trouvées pour répondre à la plupart des questions. Les lignes directrices nord-américaines et européennes ont été examinées. Parmi celles-ci, les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie étaient les plus congruentes avec les ouvrages scientifiques récents.

Message principal La dyslipidémie athérogène se caractérise par de faibles taux de lipoprotéines de haute densité (HDL), de hauts niveaux de triglycérides et un nombre élevé de particules de lipoprotéines de basse densité (LDL). Ce problème est étroitement associé à des maladies cardiovasculaires (MCV) et il n'est pas bien cerné par les scores de risque de Framingham et les dosages des LDL. L'obésité, l'intolérance au glucose, le diabète et le syndrome métabolique deviennent rapidement de plus en plus fréquents et sont souvent associés avec la dyslipidémie athérogène, ce qui affecte le risque à long terme de MCV. Pour la reconnaître en cabinet, il est préférable de recourir au dosage du cholestérol non HDL ou au ratio du cholestérol total par rapport au HDL. La réussite du traitement repose sur l'optimisation du régime alimentaire et de l'activité physique. Parmi les médicaments disponibles, ce sont les statines qui procurent le plus de bienfaits et elles peuvent être titrées en fonction de la tolérance du patient plutôt que selon les valeurs ciblées de LDL, qui ne sont pas appuyées par de solides données probantes. L'ajout de fénofibrate peut être envisagé chez les patients ayant des niveaux élevés de triglycérides et de bas niveaux de HDL qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante aux statines ou ne les ont pas tolérées.

Conclusion La prévalence grandissante de l'obésité crée un risque de MCV pouvant passer inaperçu si on mesure seulement le cholestérol LDL. De simples calculs à partir des résultats d'un bilan des lipides non à jeun permettent d'obtenir les niveaux du cholestérol non HDL et le ratio cholestérol total/HDL, qui sont tous 2 supérieurs comme valeurs prédictives du risque chez tous les patients. Ces mesures devraient être disponibles dans les profils lipidiques.

La fin de la race humaine viendra du fait qu'elle mourra éventuellement de civilisation.

Ralph Waldo Emerson (traduction libre)

Description du cas

J.E. est un homme d'affaires de 55 ans en consultation de suivi pour une légère hypertension. Il n'est pas actif physiquement et il admet «trop manger». Il ne consomme pas d'alcool à l'excès. Il n'a pas de nouveaux problèmes de santé. Son indice de masse corporelle est de 27 kg/m² et la circonférence de sa taille est maintenant de 100 cm. Sa tension artérielle se situe à 130/85 mm Hg alors qu'il prend 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour. Il ne fume pas et n'a pas d'antécédents familiaux de maladies cardiaques. Sa mère est décédée à l'âge de 71 ans, elle avait un surpoids et le diabète. Les résultats du laboratoire se lisent comme suit: glycémie à jeun, 5,5 mmol/l; cholestérol total (CT), 5,19 mmol/l; niveau de lipoprotéines de basse densité (LDL), 3,17 mmol/l; niveau de lipoprotéines de haute densité (HDL), 0,75 mmol/l; niveau de triglycérides (TG), 2,54 mmol/l. Quelles seraient votre évaluation du risque de maladies cardiovasculaires (MCV) et vos recommandations de traitement?

Bon nombre de nos patients sont obèses et ont le diabète ou une intolérance au glucose et il devient évident que la proportion de la population ayant de tels problèmes est à la hausse. La prise en charge de leurs profils de risque particuliers revêt une importance accrue pour les médecins de famille. Ce profil métabolique consiste en des niveaux de LDL à la limite ou élevés, des particules LDL petites, des niveaux élevés de TG et de faibles niveaux de HDL, caractéristiques de la dyslipidémie athérogène ou mixte¹. L'évaluation de tels patients n'est pas faite adéquatement si on se fie aux seuils de traitement et aux valeurs visées actuels qui font seulement référence au cholestérol LDL²⁻⁴. Ces patients sont à risque cardiometabolique accru et peuvent être identifiés en fonction de paramètres physiques et de résultats de laboratoire particuliers. Des changements dans leur prise en charge peuvent réduire davantage les incidents de MCV⁵.

Les taux de mortalité de causes cardiovasculaires ont chuté de presque 40 % au cours des dernières décennies^{6,7} et la moitié de cette réduction est attribuable à la modification des facteurs de risque connus fondés sur des niveaux de LDL ciblés⁸. Se cache cependant dans ces données une tendance à un ralentissement marqué dans les taux de déclin des incidents et de la mortalité cardiovasculaires documentés aux États-Unis⁹, au Royaume-Uni¹⁰ et en Australie¹¹. Cette tendance pourrait être le reflet d'une augmentation constante de l'obésité depuis les années 1970 dans les pays développés, ainsi que des augmentations parallèles du diabète et du syndrome métabolique qui en résultent¹². Les personnes qui ont un excès de poids ou sont obèses représentent

maintenant 66 % de la population aux États-Unis et une proportion un peu plus basse au Canada, à 52 %¹³. La prévalence du syndrome métabolique chez les adultes se situe actuellement à 34,3 % aux États-Unis¹⁴ et à 19,1 % au Canada¹⁵.

Tandis que l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète peuvent accroître le risque cardiometabolique par l'intermédiaire des facteurs de risque conventionnels, on a identifié des facteurs de risque émergents qui pourraient jouer un rôle grandissant dans le risque résiduel et non reconnu de MCV. Certains de ces facteurs sont implicites dans la définition du syndrome métabolique lui-même, qui est un facteur de prédiction particulièrement puissant de risque chez les femmes¹⁶. Une définition harmonisée du syndrome métabolique se trouve au **Tableau 1**¹⁷. D'autres facteurs de risque émergents de MCV et de décès ont été cernés dans l'étude INTERHEART¹⁸ qui comparait plus de 15 000 patients à la suite d'un infarctus du myocarde avec un groupe témoin jumelé. Les facteurs de risque conventionnels et émergents sont résumés au **Tableau 2**^{6,7,17,18}.

Il a été reconnu que les facteurs de risque conventionnels sont moins prédictifs des incidents

Tableau 1. Critères de diagnostic harmonisés du syndrome métabolique: 3 mesures positives sur 5 sont nécessaires au diagnostic.

MESURE	PARAMÈTRES DU DIAGNOSTIC	AUTRES INDICATIONS
Circonférence de la taille	Canadiens, Américains ou Européens de race blanche: 94 cm (hommes), 80 cm (femmes) Personnes provenant de l'Asie, de l'Afrique ou du Moyen-Orient ou Autochtones d'Amérique du Nord et du Sud: 90 cm (hommes), 80 cm (femmes)	Patients de race blanche (risque plus élevé: 102 cm (hommes), 88 cm (femmes)) Lignes directrices de Santé Canada
Triglycérides	≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl)	Pharmacothérapie pour niveaux élevés de triglycérides
Cholestérol HDL	Hommes: <1,0 mmol/l (40 mg/dl) Femmes: <1,3 mmol/l (50 mg/dl)	Pharmacothérapie pour faibles niveaux de HDL
Tension artérielle	Systolique ≥ 130 mm Hg ou diastolique ≥ 85 mm Hg	Pharmacothérapie pour hypertension
Glycémie élevée à jeun	≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl)	Pharmacothérapie pour glycémie élevée

HDL—lipoprotéines de haute densité Données tirées d'Alberti et collab.¹⁷

Tableau 2. Facteurs de risque cardiométabolique conventionnels et émergents

COMPOSANTE DU RISQUE	FRAMINGHAM	SYNDROME MÉTABOLIQUE	INTERHEART
Tension artérielle	Hypertension et traitement	Hypertension ou traitement	Hypertension
Résistance à l'insuline	Diabète	Glycémie élevée à jeun ou traitement	Diabète
Obésité	SO	Obésité abdominale	Obésité abdominale
Niveaux lipidiques	Cholestérol total Cholestérol HDL faible	Cholestérol HDL faible ou traitement	Ratio Apo B/Apo A-I
Facteurs comportementaux	Tabagisme	SO	Tabagisme Peu d'activité physique Pas de fruits et légumes chaque jour Consommation d'alcool Facteurs psychosociaux (p. ex. dépression, stress au travail, problèmes financiers)
Facteurs fixes	Age Sexe Antécédents familiaux	SO	SO

Apo A-I—apolipoprotéines A-I, Apo B—apolipoprotéines B, HDL—lipoprotéines de haute densité, SO—sans objet.
Données tirées de Genest et collab.⁶, Anderson et collab.⁷, Alberti et collab.¹⁷ et Yusuf et collab.¹⁸

chez les jeunes et les femmes^{18,19}. De fait, chez les adultes, la moitié des incidents cardiovasculaires se produisent chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque conventionnels^{20,21}. On peut préciser davantage le risque du patient si nous tenons compte du concept émergent du risque à long terme de développer des problèmes cardiovasculaires. Les scores de risque à court terme conventionnels, comme le score de Framingham, sont considérablement influencés par des facteurs fixes comme l'âge et le sexe²². Au cours d'une vie, de multiples facteurs à la limite peuvent interagir. Parmi les gens dont les scores de risque de Framingham sont de 10 ou moins sur une période de 10 ans, entre la moitié et les 2 tiers sont à risque élevé à vie^{19,21} et bon nombre d'entre eux sont des femmes et de jeunes hommes. D'autre part, si un patient maintient un score de Framingham faible à l'âge de 50 ans, son risque à vie sera probablement minime²³⁻²⁵. Les éléments caractéristiques du syndrome métabolique pourraient être particulièrement utiles comme indicateurs relatifs du risque à vie^{6,7,26,27}, étant donné que l'obésité grandissante commence à neutraliser les améliorations obtenues dans les taux de mortalité due aux coronaropathies au cours des dernières décennies²¹.

Sources des données

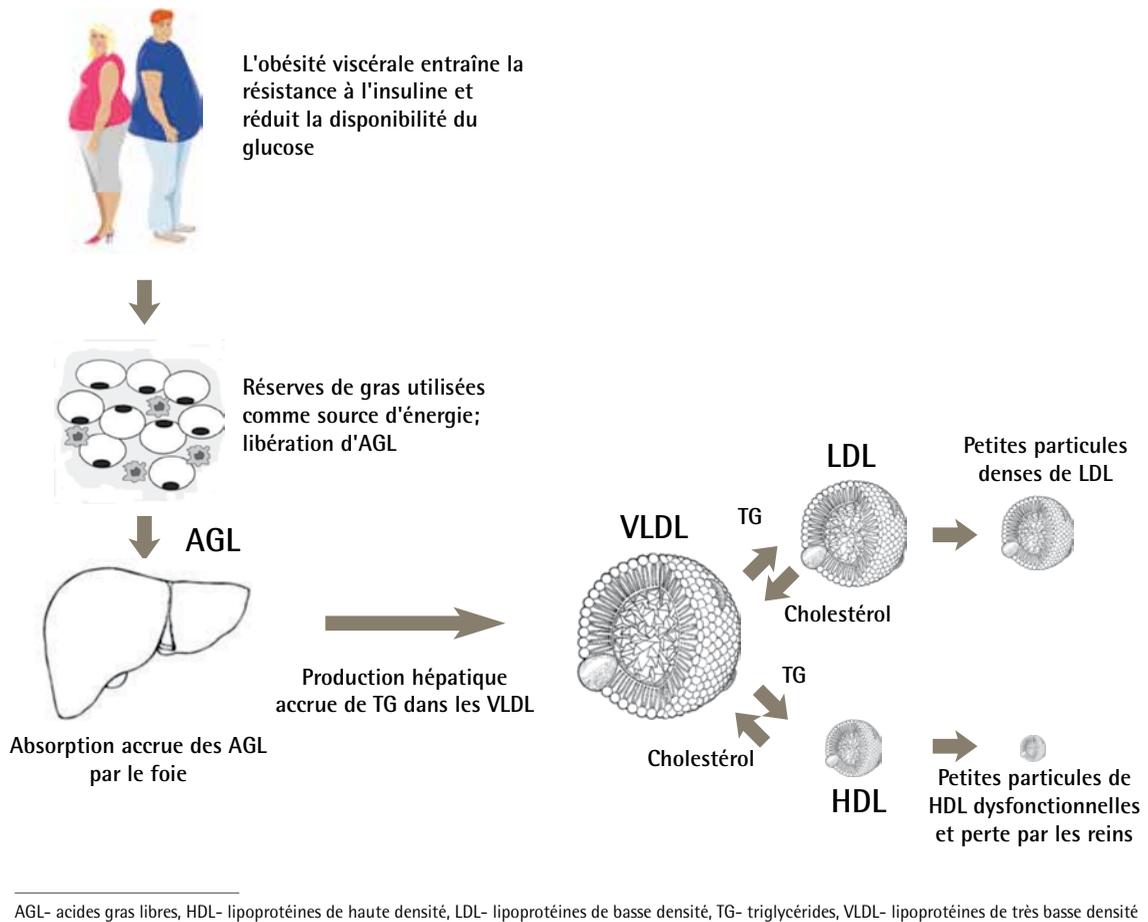
Les références fournies dans les guides de pratique existants sur les lipides en Amérique du Nord et en Europe^{6,7,28,29} ont initialement fait l'objet d'un examen. Une recension a été faite dans les bases de données PubMed et Cochrane à l'aide des mots clés *atherogenic* ou *mixed* et *dyslipidemia*, se limitant aux études cliniques, aux études randomisées contrôlées et aux méta-analyses publiées en anglais sur les humains.

Les articles faisant référence à des paramètres de substitution ont été exclus. Les références des articles extraits appropriés ont aussi été examinées. Des données probantes de bonne qualité étaient accessibles sous forme d'études randomisées et de méta-analyses pour répondre à la plupart des questions.

Message principal

Physiologie de la dyslipidémie athérogène. On croit généralement que la triade lipidique composée de niveaux élevés de LDL, de faibles niveaux de HDL et de niveaux élevés de TG entraîne un développement accru de MCV. Par ailleurs, on sait qu'à mesure que les niveaux de LDL ont tendance à baisser, les niveaux de HDL et de TG deviennent relativement plus prédictifs d'incidents de MCV^{2,4,30-32}. En présence d'adiposité abdominale ou de diabète, qui accompagnent habituellement ces combinaisons lipidiques, le glucose n'est pas facilement utilisé en raison de la résistance à l'insuline³³. L'énergie doit donc être obtenue des réserves de gras, avec une libération des acides gras libres, ce qui déclenche une production hépatique accrue de TG contenus dans de grandes particules de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) hautement athérogènes. Les VLDL échangent ces TG pour du cholestérol avec des particules à la fois de LDL et de HDL et les TG dans ces plus petites particules sont ensuite hydrolysés, produisant de grands nombres de particules encore plus petites et plus denses (**Figure 1**). Les particules petites et denses de LDL contiennent moins de cholestérol (d'où des mesures de LDL plus basses), mais elles pénètrent aisément l'endothélium vasculaire, sont facilement oxydées et sont intensément athérogènes³⁴⁻³⁷. Le faible niveau de LDL masque l'importance du nombre accru de particules, ce qui est le paramètre le plus fortement

Figure 1. Physiologie de l'obésité viscérale et de la résistance à l'insuline



associé aux incidents vasculaires^{31,38}. Les petites particules de HDL ne fonctionnent pas bien, ce qui cause une certaine perte de la fonction protectrice des HDL³⁹⁻⁴¹. En raison de la taille des petites particules, un nombre considérable de particules de HLD sont perdus par les reins, ce qui entraîne des niveaux de LDL mesurés plus bas.

Le véritable marqueur d'un risque cardiométabolique accru devient donc la triade de la dyslipidémie athérogène^{42,43} d'un nombre plus élevé de particules de LDL, d'un faible niveau de HDL et d'un niveau élevé de TG. Par ailleurs, les LDL mesurés peuvent être bas mais faussent l'évaluation du véritable risque. Le niveau de LDL reflète simplement le montant de cholestérol dans les particules de LDL et n'est pas une mesure fiable lorsque ces particules deviennent petites et plus nombreuses ou lorsqu'un cholestérol substantiel est transporté dans les VLDL et les lipoprotéines résiduelles⁴⁴.

Parmi les solutions de rechange à la mesure des LDL figurent le ratio CT/HDL et celle du cholestérol non HDL, qui reflètent tout le cholestérol contenu dans les

particules contenant des apolipoprotéines B (Apo B) (LDL, VLDL, lipoprotéines de densité intermédiaire et lipoprotéines résiduelles). La meilleure estimation disponible du nombre de particules est l'Apo B, étant donné qu'elle est partie constituante de toutes les particules athérogènes^{37,44}.

Identification en cabinet de la dyslipidémie athérogène. De bas niveaux de HDL et des niveaux élevés de TG laissent présager une dyslipidémie athérogène et pourraient indiquer un risque indépendant des niveaux de LDL. D'autres estimations du cholestérol athérogène ou du nombre de particules peuvent donner des renseignements plus exacts. Les lignes directrices canadiennes endossent l'utilisation du ratio TC/HDL ou du cholestérol non HDL, qui sont des dosages du cholestérol ou encore des Apo B, qui est une mesure du nombre de particules^{6,7}, comme options de rechange à la mesure des LDL lorsque les niveaux de TG sont élevés. Les lignes directrices américaines recommandent la mesure du cholestérol non HDL (CT moins HDL)²⁸. Les lignes directrices européennes suggèrent que la

Tableau 3. Comparaison des mesures du risque cardiométabolique

VARIABLE	LDL	NON HDL OU RATIO CT/HDL	APO B
Source de la mesure	Cholestérol LDL seulement	Cholestérol dans toutes les particules basées dans les Apo B	Lipoprotéines Apo B
Composition	Cholestérol LDL seulement	Cholestérol LDL, IDL, VLDL	Nombre de particules Apo B de toutes tailles
À jeun	Oui; calcul à l'aide du niveau des TG	Non	Non
Accessibilité	Bilan lipidique	Bilan lipidique	Ordonnance distincte au laboratoire si l'analyse est offerte
Exacte à des niveaux de TG élevés	Non	Oui	Oui
Lignes directrices canadiennes	Seuils* et valeurs ciblées† bien définis	Seuils* et valeurs ciblées† définis pour le ratio CT/HDL; les niveaux non HDL peuvent être calculés à partir des cibles recommandées de LDL	Seuils* et valeurs ciblées† semblables pour le risque moyen et élevé
Lignes directrices ATP	Seuils* et valeurs ciblées† bien définis	Non HDL seulement; seuils* et valeurs ciblées†	Ne sont pas prises en compte
Lignes directrices européennes	Aucun seuil* défini; valeurs ciblées† bien définies	Non HDL seulement; seuils* et valeurs ciblées† secondaires dérivées des cibles de LDL	Aucun seuil* défini; valeurs ciblées† différentes pour le risque élevé et très élevé
Détection d'un risque cardiométabolique accru de dyslipidémie athérogène	Résultats trompeurs quand les niveaux de HDL sont faibles et ceux des TG sont élevés	Oui; c'est la mesure privilégiée dans la pratique courante en cabinet	Oui; probablement la mesure la plus exacte, mais elle est souvent inaccessible

Apo B—apolipoprotéines B, ATP—Adult Treatment Panel, HDL—lipoprotéines de haute densité, IDL—lipoprotéines de densité intermédiaire, LDL—lipoprotéines de basse densité, CT—cholestérol total, TG—triglycérides, VLDL—lipoprotéines de très basse densité.
 *Seuils: Niveaux des résultats d'analyse auxquels une pharmacothérapie pourrait être envisagée.
 †Valeurs ciblées: Niveaux des résultats d'analyse utilisés comme objectifs de la thérapie.
 Données tirées de Genest et collab.⁶, Anderson et collab.⁷, Grundy et collab.²⁸ et Reiner et collab.²⁹

Tableau 4. Lignes directrices comparées sur les plans des seuils thérapeutiques et des valeurs ciblées

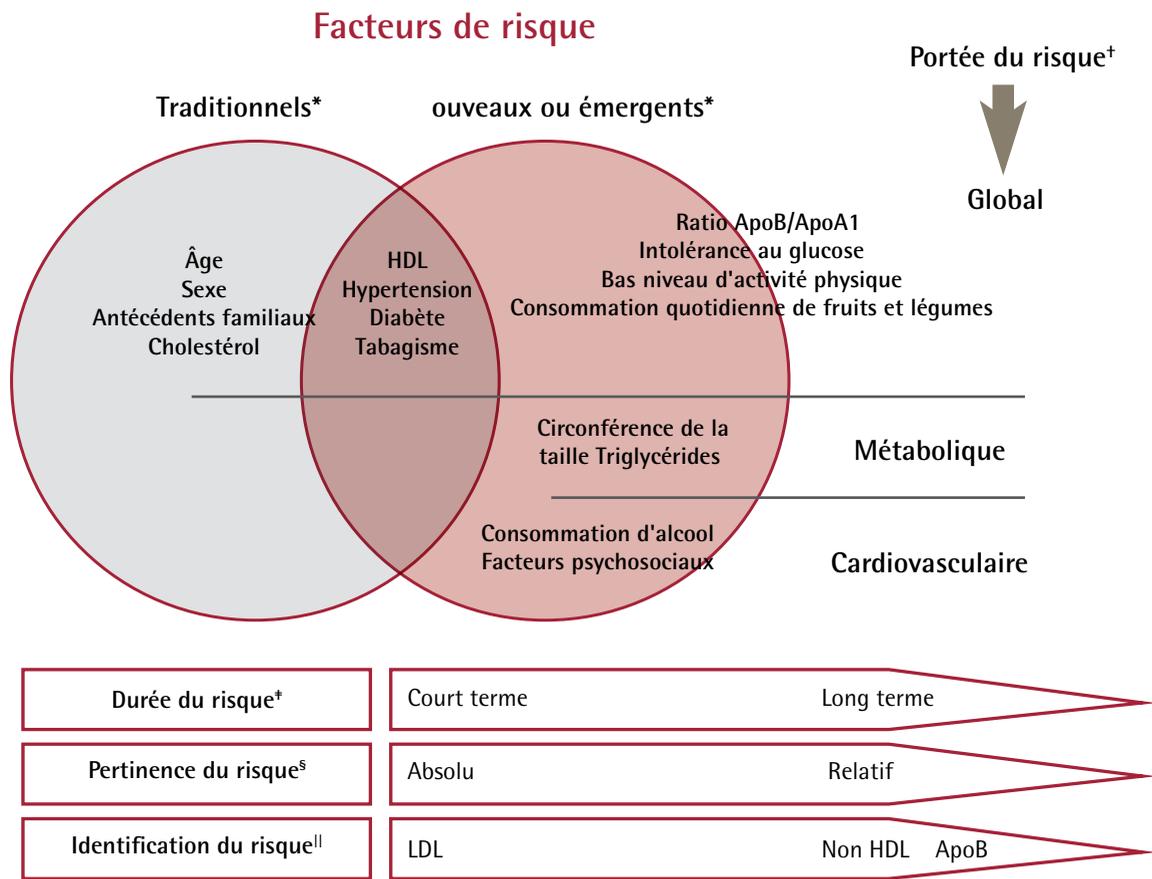
NIVEAU DE RISQUE ET LIGNES DIRECTRICES	SEUIL POUR AMORCER LE TRAITEMENT		OBJECTIF DU TRAITEMENT	
	PRINCIPAL	AUTRE	PRINCIPAL	AUTRE
Élevé				
• SCC	Traiter tous les patients	Traiter tous les patients	LDL: <2,0 mmol/l ou baisse de ≥ 50 %	Non HDL: <2,8 mmol/l ou baisse de ≥ 50 % Ratio CT/HDL: < 4,0 Apo B: < 0,80 g/l
• ATP III	LDL: ≥ 2,5 mmol/l; envisager de tous les traiter	Non HDL: ≥ 3,3 mmol/l; envisager de tous les traiter	LDL: < 1,8-2,5 mmol/l	Non HDL: < 2,6-3,3 mmol/l
• Européennes*	Jugement clinique	SO	LDL: < 1,8 mmol/l ou baisse de ≥ 50 %	Non HDL: < 2,6 mmol/l ou baisse de ≥ 50 % Apo B: < 80 mg/dl
Modéré				
• SCC	LDL: > 3,5 mmol/l	Non HDL: > 4,3 mmol/l Ratio CT/HDL: > 5	LDL: < 2,0 mmol/l ou baisse de ≥ 50 %	Non HDL: < 2,8 mmol/l ou baisse de ≥ 50 % Ratio CT/HDL: < 4,0 Apo B: < 0,80 g/l
• ATP III	LDL: > 2,5-3,4 mmol/l	Non HDL: > 3,3-4,2 mmol/l	LDL: < 3,4 mmol/l	Non HDL: < 4,2 mmol/l
• Européennes*	Jugement clinique	SO	LDL: < 2,5 mmol/l	Non HDL: < 3,3 mmol/l Apo B: < 100 mg/dl
Faible				
• SCC	LDL: ≥ 5 mmol/l	Non HDL: ≥ 4,8-5,8 mmol/l	LDL: baisse de ≥ 50 %	Non HDL: baisse de ≥ 50 % Ratio CT/HDL: < 4,0
• ATP III	LDL: ≥ 4,0-5,0 mmol/l	Non HDL: ≥ 4,8-5,8 mmol/l	LDL: < 4,0 mmol/l	Non HDL: < 4,8 mmol/l
• Européennes*	Jugement clinique	SO	LDL: < 3,0 mmol/l	Non HDL: < 3,8 mmol/l

Apo B—apolipoprotéines B, ATP—Adult Treatment Panel, SCC—Société canadienne de cardiologie, HDL—lipoprotéines de haute densité, IDL—lipoprotéines de densité intermédiaire, LDL—lipoprotéines de basse densité, SO—sans objet, CT—cholestérol total, TG—triglycérides, VLDL—lipoprotéines de très basse densité.

*Les lignes directrices européennes se fondent sur un barème différent de scores de risque.

Données tirées de Genest et collab.⁶, Anderson et collab.⁷, Grundy et collab.²⁸ et Reiner et collab.²⁹

Figure 2. Caractérisation des facteurs de risque



ApoA1—apolipoprotéines A1, ApoB—apolipoprotéines B, HDL—lipoprotéines de haute densité, LDL—lipoprotéines de basse densité.
 *Type de risque: Les facteurs traditionnels de risque sont inclus dans le calcul du score de Framingham. Les facteurs nouveaux ou émergents sont des composantes du syndrome métabolique et des facteurs identifiés dans l'étude INTERHEART. Il y a un certain chevauchement entre les facteurs traditionnels et émergents.
 †Portée du risque : Global inclut à la fois les maladies métaboliques et cardiovasculaires. Autrement, la portée est principalement métabolique ou cardiovasculaire.
 ‡Durée du risque: Court terme est 10 ans, tel que défini par le score de Framingham. Long terme ou à vie indique les facteurs de risque émergents qui influencent le risque d'incidents durant toute la vie.
 §Pertinence du risque: Absolu désigne une source principale de risque tels que définie dans les lignes directrices actuelles. Relatif ajoute ou soustrait un incrément au risque primaire.
 ||Identification du risque: Utilité des analyses de laboratoire dans la détection des anomalies lipidiques résultant des facteurs de risque concourants.
 Données tirées de Genest et collab.³, Alberti et collab.¹⁶ et de Yusuf et collab.¹⁷

mesure soit des Apo B ou du cholestérol non HDL est acceptable²⁹. La mesure des Apo B, parce qu'il s'agit en réalité de la mesure du nombre de particules, est jugée supérieure par plusieurs^{31,37,38,44-48} et les lignes directrices canadiennes la préconisent. Toutefois, les lignes directrices très attendues dont la publication est éminente, l'Adult Treatment Panel (ATP) IV, pourraient endosser le calcul du cholestérol non HDL^{3,45}. Le manque constant d'harmonisation entre les lignes directrices nord-américaines et européennes pourraient perpétuer la confusion et possiblement entraîner une faible adoption de toutes nouvelles recommandations^{49,50}. Dans un effort pour éviter une telle situation, de nombreux

auteurs maintiennent que le calcul du cholestérol non HDL est une mesure aussi sensible que celle des Apo B et comporte aussi comme avantages qu'il n'exige pas d'analyses additionnelles, qu'il existe des seuils thérapeutiques et des objectifs établis et qu'il est un reflet adéquat du nombre de particules^{3,51-53}. Tous ces tests ne nécessitent pas d'être à jeun car, à l'encontre du calcul des LDL, les niveaux de TG ne sont pas nécessaires (**Tableau 3**)^{6,7,28,29}.

Pour ceux qui préfèrent suivre les seuils thérapeutiques et les valeurs ciblées des lignes directrices (**Tableau 4**)^{6,7,28,29}, la mesure du cholestérol non HDL pourrait être le test à privilégier. Il peut se calculer facilement à partir

des résultats d'un bilan lipidique non à jeun et les seuils et cibles visés sont simplement de 0,8 mmol/l plus élevés que les objectifs pour les LDL²⁹. Même si ce n'est qu'une mesure indirecte du nombre de particules³¹, elle fait le dosage de tout le cholestérol dans les particules contenant des Apo B. Les niveaux de non HDL transmettent tous les renseignements contenus dans le dosage des LDL, ainsi que des informations additionnelles sur la présence d'une dyslipidémie athérogène sans avoir à mesurer les niveaux des TG⁵⁴.

Attribution du risque et seuils thérapeutiques. Le risque conventionnel sur 10 ans de MCV est calculé à l'aide des scores de risque de Framingham. Les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie^{6,7} sont celles qui sont le plus fondées sur des données probantes⁵⁵ et une calculatrice est maintenant disponible pour les appareils mobiles.

La **Figure 2**^{6,7,17,18} présente une illustration qui fait le lien entre les caractéristiques des divers facteurs de risque et les dosages appropriés effectués en

Tableau 5. Comparaison des niveaux et de la qualité des meilleures données probantes sur les marqueurs lipidiques pour les décisions de traitement

PARAMÈTRE LIPIDIQUE	GRADE*	INTERPRÉTATION	TYPE DE DONNÉES PROBANTES
Syndrome métabolique	1C	Forte recommandation Données de faible qualité	Méta-analyse d'études prospectives de cohortes ¹⁶
Ratio CT/HDL	1B	Forte recommandation Données de qualité modérée	1 ERC ⁵⁶ Méta-analyse d'études observationnelles prospectives; analyse ultérieure des données ⁵⁷
Cholestérol non HDL	1B	Forte recommandation Données de qualité modérée	Méta-analyse d'ERC sur des médicaments hypolipémiants; analyse ultérieure de données ⁵⁸ Méta-analyse d'ERC sur les statines ⁵³
Apo B	1B	Forte recommandation Données de qualité modérée	2 ERC ^{56,59} , 1 ERC avec analyse de sous-groupes ⁶⁰ , 1 ERC avec analyse ultérieure ⁶¹ Méta-analyse d'études observationnelles ⁶²

Apo B—apolipoprotéines B, HDL—lipoprotéines de haute densité, ERC—étude randomisée contrôlée, CT—cholestérol total.

*Système GRADE pour coter la qualité des données probantes et la force des recommandations⁶³.

Tableau 6. Effets indésirables des statines en prévention primaire

EFFET INDÉSIRABLE	IMPORTANCE CLINIQUE	RIP POUR LES FEMMES (HOMMES)*
Myopathie	Douleur sans lien avec les niveaux de CPK ⁶⁹ La rhabdomyolyse est rare Une rare myopathie auto-immune peut se produire ⁷⁰	39 (91) sur 5 ans*
Niveaux élevés de transaminase	Des dommages hépatiques ou une insuffisance du foie sont extrêmement rares ⁷¹	136 (142) sur 5 ans*
Effets de sevrage	La mortalité et la morbidité à la suite du SCA ⁷² ou d'un AVC ⁷³ augmentent si les statines sont discontinuées au moment de l'incident	4 à 30 jours pour le SCA ⁷² 4 à 3 mois pour l'ACV ⁷³
Interactions médicamenteuses ou alimentaires	Les niveaux augmentent avec certains médicaments (p. ex. amiodarone, inhibiteurs de la protéase, gemfibrozil) et avec le jus de pamplemousse	SO
Diabète	Les statines augmentent le risque de diabète dans des études sur la prévention primaire ⁷⁴ Les statines à fortes doses augmentent le risque par rapport à celles à doses modérées ⁷⁵	255 dans des études sur la prévention primaire à 4 ans ⁷⁴ 498 à fortes doses par rapport à doses modérées à 1 an ⁷⁵
Interférence avec l'activité physique	La myalgie peut nuire à la capacité de faire de l'exercice ^{76,77} La myopathie symptomatique est plus fréquente avec des changements dans l'intensité de l'exercice ⁷⁸	Aucune donnée
Fonction cognitive	On a étudié la démence et le délirium postopératoire. Les conclusions sont incohérentes	Pas de données cohérentes
Néphropathie	Légère association avec une insuffisance rénale accrue dans de grandes études prospectives de cohortes Association des statines à fortes doses avec des dommages rénaux aigus par rapport à de faibles doses chez les patients atteints de néphropathie ⁷⁹	434 (346) sur 5 ans* 1 700 à fortes doses par rapport à faibles doses à 3 mois ⁷⁹

SCA—syndrome coronarien aigu, CPK—créatine phosphokinase, SO—sans objet, RIP—ratio interventions/préjudices, RIB—ratio interventions/bienfaits.

*Données tirées de Hipsley-Cox et Coupland⁸⁰; les RIB pour des bienfaits sur 5 ans varient de 24 à 65.

laboratoire. Une calculatrice de bureau pour les scores de Framingham en fonction des lignes directrices canadiennes et offrant un soutien en option pour ce modèle élargi est accessible en ligne (www.palmedpage.com/Framingham/Framingham%20Risk%20Calculator.htm). Cet outil informatique calcule les niveaux de cholestérol non HDL et le ratio CT/HDL, estime le ratio interventions/bénéfices et offre un soutien pour la détection de la dyslipidémie athérogène et une aide à la décision.

Afin de tenir compte de l'influence relative accrue des facteurs de risque émergents, il existe 4 plans d'action possibles. Les meilleures données probantes pour chaque approche sont évaluées au **Tableau 5**^{16,53,56-63}.

1. Calculer le score de risque conventionnel et, si un syndrome métabolique est présent, multiplier le score par 1,5 pour les hommes et par 2,0 pour les femmes. Cette multiplication provient d'une méta-analyse d'études prospectives de cohortes¹⁶ et son utilisation est endossée par les lignes directrices canadiennes. La présence d'un syndrome métabolique place habituellement le patient dans la catégorie des risques élevés.
2. Utiliser le ratio CT/HDL pour le calcul des seuils thérapeutiques et des cibles visées au lieu des valeurs des LDL. Les lignes directrices canadiennes entérinent cette approche qui est d'ailleurs bien corroborée dans les ouvrages scientifiques^{55,64-67}.
3. Calculer le cholestérol non HDL à partir des résultats du bilan lipidique et décider des seuils thérapeutiques en ajoutant 0,8 mmol/l aux niveaux donnés pour les LDL. La littérature médicale soutient cette démarche et les nouvelles lignes directrices de l'ATP IV la recommanderont probablement.
4. Prescrire un dosage des niveaux d'Apo B si le patient a des facteurs de risque émergents multiples ou encore des niveaux faibles de HDL et élevés de TG. Les lignes directrices canadiennes donnent un seul seuil thérapeutique et une seule valeur ciblée pour tous les niveaux de risque. La couverture des coûts de cette analyse n'est pas la même partout.

À l'exception de l'option 1, ces approches ne nécessitent pas de tests à jeun et sont valides en lieu et place de la mesure des LDL pour tous les patients à tous les niveaux de risque. Le simple calcul du niveau du cholestérol non HDL et du ratio CT/HDL pourrait être fait facilement pour tous les bilans lipidiques à jeun ou non. Il demeure incertain si les lignes directrices de l'ATP IV adopteront comme norme l'utilisation du niveau non HDL.

Décision concernant le traitement. Une fois que le risque a été calculé et qu'on a établi un seuil thérapeutique, il est important d'en arriver à une décision

éclairée conjointe avec le patient. Il pourrait être utile de comprendre le ratio interventions/bénéfices, en particulier parce que les statines offrent des bienfaits à tous les niveaux de risque⁶⁸, quoique les bénéfices diminuent progressivement quand le risque est faible, surtout lorsqu'on les évalue en contrepartie des effets indésirables et du ratio interventions/préjudices (**Tableau 6**)⁶⁹⁻⁸⁰. Si certains patients à risque élevé ayant de faibles niveaux de LDL pourraient devenir des candidats à une thérapie hypolipémiante en suivant cette stratégie, certains autres patients pourraient d'autre part éviter une pharmacothérapie malgré des niveaux plus élevés de LDL en raison de niveaux de HDL élevés acquis par hérédité ou par l'exercice. La présence d'un nombre de facteurs de risque émergents, en particulier l'obésité abdominale et l'intolérance au glucose, pourrait ajouter des risques à vie considérables et devrait aussi être prise en compte.

Une intense thérapie aux statines semble être appuyée par les données probantes les plus solides comme moyen d'améliorer la dyslipidémie athérogène⁸¹. Il existe des données probantes depuis un certain temps tirées d'études sur les statines à fortes doses^{20,82-86} ainsi que des méta-analyses^{83,87-91} à l'effet que la diminution du cholestérol chez des patients ayant des taux «normaux» de LDL permet de réduire encore davantage la mortalité liée aux MCV à la fois dans la prévention primaire et secondaire. Il existe aussi une incidence résiduelle de 20 % d'incidents cardiovasculaires itératifs chez des patients victimes d'incidents initiaux, même si on croyait que les niveaux lipidiques et les facteurs de risque étaient contrôlés⁸⁴. Ces constatations laissent entendre qu'il y a un potentiel d'amélioration additionnelle de la mortalité de causes cardiovasculaires grâce à une thérapie aux statines même lorsque les niveaux de LDL se conforment aux cibles visées selon les lignes directrices actuelles. Certains de ces bienfaits pourraient être attribuables à une réduction des risques non reconnus causés par la dyslipidémie athérogène. Il y a de nombreuses données probantes tirées d'études importantes à l'effet que les patients ayant un syndrome métabolique tirent le plus de bienfaits absolus de l'utilisation des statines⁹²⁻⁹⁶, en partie peut-être parce que leur risque initial d'incidents liés aux MCV initiaux sont plus élevés.

Une option possible pour simplifier l'administration des statines est d'accorder moins d'importance aux cibles visées. Les études sur les statines ont été randomisées en fonction des traitements ou des doses, mais jamais en fonction des niveaux de LDL ciblés^{87,97}. Reconnaissant ce fait, la principale priorité est d'assurer que le patient prend effectivement le médicament⁵⁵, étant donné que les 2 tiers des bienfaits du recours aux statines se produisent avec l'administration de la dose initiale⁹⁸. Une fois l'observance établie, la dose

Tableau 7. Meilleures données probantes sur les médicaments utilisés seuls ou en combinaison avec des statines

ÉTUDES SUR LES MÉDICAMENTS	EFFET* SI UTILISÉ SEUL	EFFET* SI COMBINÉ AVEC DES STATINES	FORCE DES DONNÉES PROBANTES	CONCLUSION
Niacine				
• CDP ¹⁰⁶	3 g/j a réduit la mortalité de 11 % dans un suivi de 15 ans; prévention secondaire à la suite d'un IM	SO	Grande ERC sur des hommes seulement; suivi pendant 9 ans après la fin de l'étude	Bénéfice significatif (P=.0004) pour la mortalité après un suivi prolongé seulement; la seule étude qui n'est pas influencée par d'autres pharmacothérapies
• HATS ¹⁰⁷	SO	Réduction de 60 % à 90 % des incidents ou de la mortalité pour une combinaison de simvastatine et de niacine	Petite ERC; l'effet de la niacine peut être confus en raison de son administration avec des statines	La réduction de la mortalité excède les résultats attendus avec les statines seules; une étude comparant les statines et la niacine séparément serait nécessaire
• AIM-HIGH ¹⁰⁸	SO	Aucun bienfait apporté par l'ajout de niacine chez des patients traités de manière maximale avec des statines; prévention secondaire	Grande ERC utilisant 1,5 à 2,0 g de niacine; l'étude a été arrêtée tôt à 3 ans pour cause de futilité	Aucune preuve de l'effet de la niacine sur la réduction des incidents ou de la mortalité si utilisée en combinaison avec des statines
• Bruckert et collab. ¹⁰⁹	Les bienfaits basés sur l'étude CDP seulement	Bienfaits avec une hétérogénéité considérable; d'anciennes études utilisaient les statines de manière variable	Méta-analyse de 2009; n'incluait pas l'étude AIM-HIGH, qui avait de meilleures données probantes	Bienfait probable utilisée seule; les données probantes sur la thérapie combinée ne sont probablement plus valides
• Duggal et collab. ¹¹⁰	Les bienfaits basés sur l'étude CDP seulement	Légère réduction dans les incidents mais non sur le plan de la mortalité en se fondant sur une utilisation peut fréquente des statines dans les anciennes études	Méta-analyse de 2010; n'incluait pas l'étude AIM-HIGH, qui avait de meilleures données probantes	Bienfait probable utilisée seule; les données probantes sur la thérapie combinée ne sont probablement plus valides
Fibrates				
• Helsinki Heart Study ¹¹¹	Le gemfibrozil a produit une réduction de 34 % dans les incidents ou la mortalité; 71 % si les niveaux de TG étaient élevés et ceux du HDL étaient faibles; 78 % dans les cas d'obésité	SO	Grande ERC sur la prévention primaire; résultats non influencés par l'utilisation d'autres médicaments; bienfaits constatés à l'analyse ultérieure	Données probantes modérées à l'appui du gemfibrozil utilisé seul, en particulier en cas d'obésité, de niveaux élevés de TG et de faibles niveaux de HDL
• BIP ¹¹²	Le benzafibrate a produit une réduction de 39 % dans les incidents si les niveaux de TG étaient élevés, mais sans effet dans l'ensemble	SO	Grande ERC sur la prévention secondaire; effets sur les TG constatés à l'analyse ultérieure	Données probantes modérées à l'appui du benzafibrate utilisé seul si les niveaux de TG sont élevés
• VA-HIT ¹¹³	Le gemfibrozil a produit dans l'ensemble une réduction de 24 % des incidents	SO	Grande ERC sur la prévention secondaire	Bonnes données probantes à l'appui du gemfibrozil utilisé seul
• FIELD ¹¹⁴	Le fénofibrate n'a produit dans l'ensemble aucune différence, mais a réduit les incidents de 11 % en présence du syndrome métabolique; ajustement en fonction des statines	Le fénofibrate n'apportait pas de bienfaits additionnels s'il était administré avec des statines	Grande ERC sur des patients diabétiques et la prévention secondaire; l'analyse sur le syndrome métabolique a été faite ultérieurement	Données probantes modérées à l'appui de l'utilisation du fénofibrate en présence du syndrome métabolique
• ACCORD ¹⁰³	SO	Le fénofibrate n'apportait pas de bienfaits dans l'ensemble s'il était administré avec des statines; bienfaits constatés dans le sous-groupe avec TG élevés et HDL faibles	Grande ERC sur des patients diabétiques en prévention primaire et secondaire	Aucune donnée probante à l'appui de bienfaits dans l'ensemble; bonnes données probantes sur les bienfaits si les niveaux de TG sont élevés et ceux des HDL faibles; aucune interaction entre le fénofibrate et les statines
• Bruckert et collab. ¹⁰⁰	Aucun bienfait des fibrates dans l'ensemble, mais une réduction de 30 % des incidents si les niveaux de TG étaient élevés et ceux du HDL faibles	Aucun bienfait des fibrates dans l'ensemble, mais une réduction de 30 % des incidents si les niveaux de TG étaient élevés et ceux du HDL faibles	Méta-analyse de 2011 fondée sur une analyse ultérieure des sous-groupes	Les fibrates avec ou sans statines ne sont bénéfiques que si les niveaux des TG sont élevés et ceux des HDL faibles
• Lee et collab. ¹⁰¹	Aucun bienfait des fibrates dans l'ensemble, mais une réduction de 30 % des incidents si les niveaux de TG étaient élevés et ceux du HDL faibles	Aucun bienfait des fibrates dans l'ensemble, mais une réduction de 30 % des incidents si les niveaux de TG étaient élevés et ceux du HDL faibles	Méta-analyse de 2011 fondée sur une analyse ultérieure des sous-groupes	Les fibrates avec ou sans statines ne sont bénéfiques que si les niveaux des TG sont élevés et ceux des HDL faibles
Huiles de poisson				
• Kwak et collab. ¹¹⁵	Aucune donnée probante sur les bienfaits	Aucune donnée probante sur les bienfaits	Méta-analyse de 2012	Données probantes insuffisantes; études plus anciennes de type observationnel et ouvert
• Delgado-Lista et collab. ¹¹⁶	Réduction de 10 % des incidents cardiovasculaires; aucune réduction de la mortalité	Plus difficile de démontrer les bienfaits si elles sont utilisées avec des statines	Méta-analyse de 2012	Données probantes modérées si utilisées seules; doses à l'étude assez variables
• Rizos et collab. ¹¹⁷	Aucune donnée probante sur les bienfaits	Aucune donnée probante sur les bienfaits	Méta-analyse de 2012	Données probantes insuffisantes à l'appui des bienfaits
Résines				
• LRC-CPPT ¹¹⁸	Réduction de 19 % dans les incidents ou la mortalité avec la cholestyramine	SO	Grande ERC	Bonnes données probantes à l'appui des bienfaits si utilisées seules; aucune étude sur son utilisation avec des statines
• CDP ¹⁰⁶	Aucune donnée probante à l'appui des bienfaits avec la cholestyramine	SO	Grande ERC sur des hommes seulement; suivi de 9 ans après la fin de l'étude	Aucune donnée probante à l'appui des bienfaits si utilisée seule
• Bucher et collab. ¹¹⁹	Bienfaits «significativement à la limite» sur la mortalité avec l'utilisation des résines	SO	Synthèse systématique de 1999 des ERC ayant des données sur la mortalité	Données probantes faibles à l'appui des bienfaits si utilisées seules
Autres				
• Ezétimibe: Aucune	Il n'y a aucune étude qui évalue les résultats concrets liés aux MCV ou à la mortalité; toutes les études jusqu'à présent concernaient soit des résultats de substitution ou une combinaison fixe avec des statines; IMPROVE-IT, due en 2014, évaluera l'ézétimibe par rapport à une combinaison avec la simvastatine.			Aucune donnée probante fiable d'amélioration dans les résultats concrets
• Inhibiteurs de la CETP ^{93,104}	L'étude sur le torvérapib a cessé tôt en raison de préjudices; celle sur le dalcétrapib a pris fin tôt pour cause de futilité; ces médicaments peuvent entraîner la production «dysfonctionnelle» de HDL ayant des propriétés modifiées et, peut-être, dommageables; l'anacétrapib fait l'objet d'études continues.			Aucune donnée probante fiable d'amélioration dans les résultats en dépit d'une hausse remarquable des HDL

ACCORD—Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, AIM-HIGH—Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL and High Triglycerides, BIP—Benzafibrate Infarction Prevention, CETP—protéine de transfert des esters de cholestérol, CDP—Coronary Drug Project, MCV—maladie cardiovasculaire, FIELD—Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, HATS—HDL Atherosclerosis Treatment Study, HDL—lipoprotéines de haute densité, IMPROVE-IT—Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial, LRC-CPPT—Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial, IM—infarctus du myocarde, SO—sans objet, ERC—étude randomisée contrôlée, TG—triglycérides, VA-HIT—Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial.

* Les données probantes sont présentées seulement pour les paramètres cardiovasculaires concrets ou la mortalité. Les paramètres de substitution comme les changements lipidiques ou l'imagerie vasculaire ne sont pas inclus.

peut être graduellement titrée à un niveau déterminé par la tolérance du patient⁹⁹ plutôt que par un seuil thérapeutique.

Ajouts à une thérapie aux statines. L'ajout d'un deuxième médicament à une statine pourrait améliorer le profil lipidique mais, sauf une seule exception, il n'y a pas de bonnes données probantes que cette pratique améliore les résultats concrets. Il existe actuellement des données probantes à l'appui de l'utilisation du fénofibrate en plus des statines pour réduire les incidents cardiovasculaires ou la mortalité, mais seulement chez les patients ayant des niveaux faibles de HDL et élevés de TG¹⁰⁰⁻¹⁰³. Les interactions médicamenteuses entre les statines et le fénofibrate^{81,104,105} semblent minimales. De récentes études sur des combinaisons avec la niacine, les acides gras oméga-3, l'ézétimibe et les inhibiteurs de la protéine de transfert des esters de cholestérol n'ont montré aucun bienfait ou ont été arrêtées peu après en raison de leur futilité (**Tableau 7**)^{93,100,101,103,104,106-119}. Aucune étude sur une combinaison avec des résines n'a été réalisée¹¹⁹. Par conséquent, les seules données probantes à l'appui d'une réduction du risque de décès ou de MCV résultant d'une thérapie combinée à un traitement optimisé aux statines à l'heure actuelle concernent le fénofibrate et seulement chez ceux ayant un profil de dyslipidémie spécifique¹⁰².

Intolérance à une thérapie aux statines. Les statines confèrent de tels bienfaits considérables aux patients à risque élevé que, chez les patients qui ne peuvent pas tolérer une thérapie aux statines, il est important d'essayer de changer la dose et les moments d'administration et d'envisager d'autres statines avant de passer à d'autres médicaments. Une augmentation de 3 fois plus d'enzymes hépatiques peut être tolérée et, dans l'éventualité d'enzymes élevés causés par une stéatose hépatique, on peut s'attendre à une amélioration avec une utilisation continue des statines¹²⁰. En l'absence de symptômes d'une myopathie, on peut suivre la règle d'une augmentation de moins de 10 fois du niveau de créatine kinase⁶⁹.

Dans le cas d'une intolérance absolue aux statines, des données probantes solides tirées d'études plus anciennes corroborent les bienfaits considérables à la fois de la niacine et des fibrates utilisés seuls. Ces bienfaits concernent autant les incidents liés aux MCV que la mortalité chez tous les patients qui répondent aux critères de ces traitements (**Tableau 7**)^{93,100,101,103,104,106-119}. Les données à l'appui des bienfaits des huiles de poisson viennent d'études observationnelles et de cohortes plus anciennes, mais de récentes méta-analyses¹¹⁵⁻¹¹⁷ n'ont pas pu démontrer d'améliorations dans les résultats. Pareillement, les données supportant les avantages d'utiliser les résines sont peu convaincantes¹¹⁹. On n'a

Encadré 1. Recommandations de traitements

Envisager les recommandations de traitements suivantes:

- Optimiser les changements comportementaux comme cesser le tabagisme et faire des exercices modérés au moins 150 min/semaine. Les changements alimentaires devraient avoir pour objectifs de réduire la charge caloriques, les hydrates de carbone simples et les gras saturés dans le but d'atteindre une bonne forme cardiométabolique plutôt que de perdre du poids¹²³
- Envisager une analyse pour obtenir un bilan lipidique non à jeun plus pratique pour le patient. Calculer le cholestérol non HDL, et s'il est élevé, obtenir alors un dosage des TG à jeun. Les seuils thérapeutiques et les objectifs pour le cholestérol non HDL sont valides pour tous les patients. Les patients dyslipidémiques dont les niveaux de LDL sont normaux seront ainsi détectés. Des niveaux élevés de TG et faibles de HDL laissent présager une dyslipidémie athérogène malgré les niveaux normaux de LDL.
- On peut suivre les lignes directrices canadiennes et établir les seuils thérapeutiques et les cibles visées pour le cholestérol non HDL en ajoutant 0,8 à la valeur pour les LDL (**Tableau 4**)^{6,7,28,29}
- On peut utiliser le ratio CT/HDL au lieu des non HDL dans ce protocole avec tout autant de confiance¹⁰⁸ en se servant des seuils thérapeutiques et des cibles visées des lignes directrices canadiennes (**Tableau 4**)^{6,7,28,29}
- En plus de traiter les facteurs de risque traditionnels, envisager de traiter les patients ayant un syndrome métabolique ou ceux ayant de multiples facteurs de risque émergents (**Tableau 2**)^{6,7,17,18}, en particulier si leurs niveaux de TG sont élevés et ceux de HDL sont faibles. Leur risque additionnel est habituellement reflété dans le calcul des non HDL ou du ratio CT/HDL.
- Les patients plus jeunes ayant de multiples facteurs de risque émergents pourraient être à risque élevé à vie en dépit de faibles niveaux de non HDL. Il importe d'insister à répétition sur les changements comportementaux et de suivre périodiquement les profils lipidiques.
- Lorsqu'on a identifié un patient ayant une dyslipidémie athérogène et que ses habitudes sont optimisées, il y a lieu de le traiter avec des statines à puissance élevée et de titrer la dose à celle maximale tolérée si le patient est d'accord. Il n'est pas nécessaire d'avoir une valeur visée dans le traitement. Autrement, un traitement en fonction des cibles visées pour les non HDL ou le ratio CT/HDL est corroboré dans les lignes directrices mais pas par les données probantes.
- Si un problème de tolérance ou d'observance survient, essayer d'en arriver à un consensus sur une dose plus faible ou une statine différente.
- Si la dose de statines est maximisée mais que les niveaux de non HDL demeurent plus élevés que l'objectif, envisager d'ajouter du fénofibrate.
- Si la dose de statines tolérée est faible, envisager l'ajout du fénofibrate.
- Si aucune statine n'est tolérée, il existe de bonnes données probantes en faveur de l'utilisation de la niacine ou des fibrates seuls. Il n'y a pas d'information sur l'utilisation combinée des 2.
- Il importe de réitérer l'importance des changements comportementaux dans les cas de dyslipidémie athérogène, parce que le risque peut être considérablement réduit grâce à la modification du régime alimentaire et du degré d'activité physique et si les résultats de la prise en charge pharmacologique actuelle sont sous-optimaux.

HDL—lipoprotéines de haute densité, LDL—lipoprotéines de basse densité, CT—cholestérol total, TG—triglycérides.

pas étudié l'ézétimibe en tant qu'agent seul ni a-t-il été évalué sans être accompagné d'une statine. Toutes les études faisant valoir des bienfaits faisaient référence aux niveaux de lipides ou à d'autres paramètres de substitution¹²¹. Les études sur les inhibiteurs de la protéine de transferts des esters de cholestérol, en dépit d'une hausse remarquable des niveaux de HDL, n'ont démontré jusqu'à présent aucune amélioration dans les résultats¹²²

Cas revisité

Le score de risque de Framingham de J.E. est de 15,6 % sur 10 ans selon la calculatrice des lignes directrices canadiennes. Son dosage de LDL est de 3,17 mmol/l, ce qui est en deçà du seuil thérapeutique établi à plus de 3,5 mmol/l. Il fait de l'obésité abdominale et ses taux de HDL et de TG sont respectivement faibles et élevés, ce qui constitue un syndrome métabolique et, par conséquent, il a un risque cardiometabolique relatif accru. Le calcul de son cholestérol non HDL se situe à 4,44 mmol/l ($5,19 - 0,75 = 4,44$ mmol/l). Cette valeur est supérieure au seuil thérapeutique calculé pour le cholestérol non HDL ($3,50 + 0,80 = 4,30$ mmol/l). Son ratio CT/HDL est de 6,8, ce qui excède le seuil thérapeutique de 5 mmol/l. Selon l'un ou l'autre de ces calculs, tout le cholestérol se cachant dans les particules Apo B à l'extérieur du LDL est pris en compte et un traitement serait indiqué, même si les niveaux de LDL sont normaux. Une décision aurait pu être prise sans mesure des TG à jeun.

Le patient a consulté une diététicienne et a commencé un programme d'activité physique sous la supervision d'un entraîneur certifié il y a 2 semaines. Son poids est inchangé mais la circonférence de sa taille a baissé à 98 cm. Le médecin lui parle de son risque modéré sur 10 ans et de son risque relatif accru à long terme dû au syndrome métabolique, ce qui le place à risque élevé sur 10 ans et à long terme. Il accepte d'essayer une thérapie aux statines et est capable de tolérer 80 mg d'atorvastatine par jour.

Une année après l'intervention, il se conforme aux recommandations sur le plan de l'activité physique, mais moins bien à celles relatives à l'alimentation. Son poids et sa tension artérielle demeurent les mêmes, mais la circonférence de sa taille mesure maintenant 94 cm. Les résultats de laboratoire se lisent comme suit: CT, 3,5 mmol/l; HDL, 0,95 mmol/l; non HDL, 2,55 mmol/l; ratio CT/HDL, 3,6 (non à jeun). Il n'y a pas de changement dans les enzymes hépatiques. Ces valeurs atteignent les objectifs du traitement pourvu qu'il continue de se conformer à sa diète et à ses exercices. On l'encourage à continuer à prendre des statines et à faire un suivi auprès de la diététicienne. Il pourrait

envisager de passer à une dose de statine plus modérée de 40 mg s'il peut mieux suivre le régime alimentaire prescrit.

Les recommandations de traitement sont résumées à l'**Encadré 1**^{6,7,17,18,28,29,109,123}.

Conclusion

Les niveaux de lipoprotéines de basse densité ont été utiles pour calculer le risque de Framingham, qui est une estimation à court terme, fortement influencée par l'âge. L'incidence accrue de l'obésité s'accompagne d'une plus grande fréquence de l'intolérance au glucose et du syndrome métabolique, entraînant un risque cardiometabolique à plus long terme, ce que les niveaux de LDL ne permettent pas de bien prédire. Cette dyslipidémie athérogène qui en résulte se caractérise par de nouveaux facteurs de risque, y compris les caractéristiques diagnostiques du syndrome métabolique, le régime alimentaire athérogène et le manque d'activité physique. Ces facteurs se combinent avec le temps pour augmenter le risque à plus long terme de MCV et sont particulièrement prédictifs chez les femmes et les personnes plus jeunes. Le niveau de cholestérol non HDL ou le ratio CT/HDL peut être utilisé au lieu du dosage des LDL pour établir les seuils thérapeutiques et les cibles visées. Ils se calculent facilement à partir de l'analyse sérique sans être à jeun et devraient systématiquement être signalés dans les bilans lipidiques.

La dyslipidémie athérogène, une fois identifiée, exige une attention renouvelée aux mauvaises habitudes alimentaires, au manque d'activité physique et au tabagisme, étant donné que ces habitudes ont des effets considérables sur la réduction du risque. La pharmacothérapie comporte d'optimiser l'observance du traitement aux statines dont la dose est fondée sur la tolérance au médicament plutôt qu'en fonction des valeurs lipidiques ciblées. Le fénofibrate peut procurer des bienfaits additionnels si les niveaux de TG sont élevés et les niveaux de HDL sont bas. Il a été démontré que les fibrates ou la niacine pris seuls ont été bénéfiques dans les cas d'intolérance absolue aux statines.

D^r **Bosomworth** est chargé de cours honoraire au Département de pratique familiale de la University of British Columbia à Vancouver, en Colombie-Britannique.

Intérêts concurrents

Aucun déclaré.

Correspondance

D^r N. John **Bosomworth**, 3413 Forsyth Dr, Penticton, BC V2A 8Z2; téléphone 778 476-1480; courriel john.bosomworth@interiorhealth.ca

Références

1. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997;95(1):1-4.
2. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Non-LDL-related dyslipidaemia and coronary risk: a case control study. *Diab Vasc Dis Res* 2010;7(3):204-12.
3. Ramjee V, Sperling LS, Jacobson TA. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(5):457-63.
4. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Chapman MJ et collab. The residual risk initiative: a call to action to reduce vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5(4):319-35.

5. Taslim S, Tai ES. The relevance of metabolic syndrome. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38(1):29-5.
6. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A et collab. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult—2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25(10):567-79.
7. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GBJ, McPherson R et collab. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013;29(2):151-67.
8. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, Mittleman MA, Goldman PA, Williams LW et collab. The recent decline in mortality from coronary heart disease 1980-1990: the effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997;277(7):535-42.
9. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(2):2128-32.
10. Allender S, Scarborough P, O'Flaherty M, Capewell S. Patterns of coronary heart disease over the 20th century in England and Wales: possible plateaus in the rate of decline. *BMC Public Health* 2008;8:141. Accessible à: www.biomedcentral.com/1471-2458/8/148. Accédé le 19 décembre 2012.
11. O'Flaherty M, Allender S, Taylor R, Stevenson C, Peeters A, Capewell S. The decline in coronary heart disease is slowing in young adults (Australia 1976-2006): a time trend analysis. *Int J Cardiol* 2012;158(2):193-8.
12. Greenland P. Time to end the mixed—and often incorrect—messages about prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(2):2133-5.
13. Orpana HM, Tremblay MS, Fines P. Trends in weight change among Canadian adults: evidence from the 1996/1997 to 2004/2005 National Population Health Survey. Ottawa, ON: Statistique Canada; 2006. Accessible à: www.statcan.gc.ca/pub/82-618-m/82-618-m2006005-eng.htm. Accédé le 3 novembre 2011.
14. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the U.S. *J Diabetes* 2010;2(3):180-93.
15. Reidinger ND. Prevalence of metabolic syndrome in the Canadian adult population. *CMAJ* 2011;183(15):e1127-34. Accessible à: www.cmaj.ca/content/early/2011/09/12/cmaj.110070.full.pdf+html. Accédé le 16 novembre 2012.
16. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119(10):812-9.
17. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA et collab. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation* 2009;120(16):1640-5.
18. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et collab. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
19. Marma AK, Berry JD, Ning H, Persell SD, Lloyd-Jones D. Distribution of 10-year and lifetime predicted risks for cardiovascular disease in U.S. adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2006. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(1):8-14.
20. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ et collab. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.
21. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:325-80.
22. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D'Agostino RB et collab. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004;94(1):20-4.
23. Yan LL, Daviglus ML, Liu K, Stamler J, Wang R, Pirzada A et collab. Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age. *JAMA* 2006;295(2):190-8.
24. Lloyd-Jones DM, Dyer AR, Wang R, Daviglus ML, Greenland P. Risk factor burden in middle age and lifetime risks for cardiovascular and non-cardiovascular death (Chicago Heart Association Detection Project in Industry). *Am J Cardiol* 2007;99(4):535-40.
25. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A et collab. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366(4):321-9.
26. Cameron A. The metabolic syndrome: validity and utility of clinical definitions for cardiovascular disease and diabetes risk prediction. *Maturitas* 2010;65(2):117-21.
27. Sundström J, Risérus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L et collab. Clinical value of the metabolic syndrome for the long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2006;332(7546):878-82.
28. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Pasternak RC et collab. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.
29. Reiner Ž, Catapano AL, De Baker G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et collab. The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.
30. Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A et collab. Coronary heart disease with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation* 2002;105(12):1424-8.
31. Sniderman A, Williams K, et Graaf J. Non-HDL-C equals apolipoprotein B: except when it does not! *Curr Opin Lipidol* 2010;21(6):518-24.
32. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM et collab. Non-high-density lipoprotein and very-high density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006;98(10):1363-8.
33. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P et collab. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(14):1113-32.
34. Hodis HN. Triglyceride-rich lipoprotein remnant particles and risk of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99(22):2852-4.
35. Gardner CD, Fortmann SP, Kraus RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276(11):875-81.
36. Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation* 2002;106(16):2137-42.
37. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherogenesis. *Circulation* 2004;109(Suppl III):III-2-7.
38. Charlton-Menys V, Bettegge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA et collab. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55(3):473-80.
39. Brewer HB. The evolving role of HDL in the treatment of high-risk patients with cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1246-57.
40. Arsenault BJ, Pibarot P, Després JP. The quest for the optimal assessment of global cardiovascular risk: are traditional risk factors and metabolic syndrome partners in crime? *Cardiology* 2009;113(1):35-49.
41. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR et collab. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008;29(7):777-822.
42. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Anderotti F, Borén J, Catapano AL et collab. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32(11):1345-61.
43. Tenenbaum A, Fisman EZ. "The metabolic syndrome...is dead"; these reports are an exaggeration. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10(1):11.
44. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB et collab. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112(22):3375-83.
45. Jacobson TA. Opening a new lipid "apo-theary"; incorporating apolipoproteins as potential risk factors and treatment targets to reduce cardiovascular risk. *Mayo Clin Proc* 2011;86(8):762-80.
46. Sniderman AD, Bergeron J, Frohlich J. Apolipoprotein B versus lipoprotein lipids: vital lessons from the AFCAPS/TexCAPS trial. *CMAJ* 2001;164(1):44-7.
47. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoproteins B versus low density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012;110(10):1468-76.
48. Saenger A. Cardiovascular risk assessment beyond LDL cholesterol: non-HDL cholesterol, LDL particle number and apolipoprotein B. *Mayo Clinic Communiqué* 2011;36(6):1-9.
49. Maki KC, Davidson MH, Dicklin MR. A comparison of Canadian and American guidelines for lipid management using data from the National Cholesterol Education Program Evaluation Project Utilizing Novel E-technology (NEPTUNE) II survey. *Can J Cardiol* 2006;22(4):315-22.
50. Henkin Y. Re-evaluating therapeutic target goals for statin-treated patients: time for revolutionary changes? *J Am Coll Cardiol* 2008;52(8):633-5.
51. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol apolipoproteins A1 and B100, standard lipid measures, lipid ratios and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294(3):226-333.
52. Hoenig MR. Implications of the obesity epidemic for lipid-lowering therapy: non-HDL cholesterol should replace LDL cholesterol as the primary therapeutic target. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(1):143-56.
53. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ et collab. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. *JAMA* 2012;12(12):1302-9.
54. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302(18):1993-2000.
55. Ridker PM. What works and in whom? A simple, easily applied, evidence-based approach to guidelines for statin therapy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(4):592-3.
56. Simes RJ, Marschner RC, Hunt D, Colquhoun D, Sullivan D, Stewart RA et collab. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the long-term intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation* 2002;105(10):1162-9.
57. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J et collab. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 2007;370(9602):1829-39.
58. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(4):316-22.
59. Gotto AM, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;101(5):477-84.
60. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K et collab. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998;97:1453-60.
61. Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P et collab. IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008;117(23):3002-9.
62. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, deGraaf J et collab. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4(15):337-45.
63. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et collab. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6.
64. Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994;121(9):641-7.
65. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ et collab. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007;298(7):776-85.

66. Holman RR, Shine BS, Coleman RL, Stevens RJ. Non-HDL cholesterol is less informative than total-to-HDL cholesterol ratio in predicting cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(7):1796-7.
67. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Cantin B, Bergeron J et collab. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs. LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2001;161(22):2685-92.
68. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomized trials. *Lancet* 2012;380(9841):581-90.
69. Radcliffe KA, Campbell WW. Statin myopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8(1):66-72.
70. Grable-Esposto P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010;41(2):185-90.
71. Tolman KG. The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 2002;89(12):1374-80.
72. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105(12):1446-52.
73. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yáñez M, García-Gil M, Leira R et collab. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69(9):904-10.
74. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ et collab. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375(9716):735-42.
75. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD et collab. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305(24):2556-64.
76. Mascitelli L, Pezzetta F. Physical activity in statin-treated patients. *Int J Cardiol* 2009;134(1):136-7.
77. Thompson PD, Zmuda JM, Domalik LJ, Zimet RJ, Staggers J, Guyton JR. Lovastatin increases exercise-induced skeletal muscle injury. *Metabolism* 1997;46(10):1206-10.
78. Urso ML, Clarkson PM, Hittel D, Hoffman EP, Thompson PD. Changes in ubiquitin proteasome pathway gene expression in skeletal muscle with exercise and statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(12):2560-6.
79. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB et collab. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ* 2013;346:f880.
80. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010;340:c2197.
81. Rubenfire M, Brook RD, Rosenson RS. Treating mixed hyperlipidemia and the atherogenic lipid phenotype for prevention of cardiovascular events. *Am J Med* 2010;123(10):892-8.
82. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et collab. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
83. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81.
84. Mora S, Wenger NK, DeMicco DA, Breazna A, Boekholdt M. Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high versus low-dose statin therapy: The Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2012;125(16):1979-87.
85. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(7):724-30.
86. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2005-16.
87. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178(5):576-84.
88. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):438-45.
89. Hultén E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1814-21.
90. Afllalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2007;93(8):914-21.
91. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O et collab. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40,000 patients. *Eur Heart J* 2011;32(11):1409-15.
92. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S et collab. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006;368(9539):919-28.
93. Pyörälä K, Ballantyne CM, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ et collab. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2004;27(7):1735-40.
94. Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, Kakafika AI, Karagiannis A, Papageorgiou AA et collab. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(1):118-27.
95. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly D, Haffner SN et collab. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108(4):414-9.
96. Schwartz GG, Olsson AG, Szarek M, Sasiela WJ. Relation of characteristics of metabolic syndrome to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2005;28(10):2508-13.
97. Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(1):2-5.
98. Shepherd J. Resource management in prevention of coronary heart disease: optimising prescription of lipid-lowering drugs. *Lancet* 2002;359(9225):2271-3.
99. Allan GM, Mannarino M. *Tools for Practice. How does high dose statin compare to low dose in people with heart disease?* Edmonton AB: Collège des médecins de famille de l'Alberta; 2012. Accessible à: www.acfp.ca/Portals/0/docs/TFP/20110252_090852.pdf. Accédé le 7 novembre 2012.
100. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57(2):267-72.
101. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Oviabagi B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217(2):492-8.
102. Tenenbaum A, Medvedovsky D, Fisman EZ, Bubyrl L, Matetzky S, Tanne D et collab. Cardiovascular events in patients received combined fibrate/statin treatment versus statin monotherapy: acute coronary syndrome Israeli surveys data. *PLoS ONE* 2012;7(4):e35298-7.
103. Accord Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1562-74.
104. Jacobson TA, Zimmerman FH. Fibrates in combination with statins in the management of dyslipidemia. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8(1):35-41.
105. Guo J, Menq F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H et collab. Meta-analysis of safety of co-administration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2012;110(9):1296-301.
106. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ et collab. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8(6):1245-55.
107. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS et collab. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345(22):1583-92.
108. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365(24):2255-67.
109. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210(2):353-61.
110. Duggal JK, Singh M, Attri N, Singh PP, Ahmed N, Pahwa S et collab. Effect of niacin therapy on cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15(2):158-66.
111. Tenkanen L, Mänttari M, Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil: experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation* 1995;92(7):1779-85.
112. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the bezafibrate infarction prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102(1):21-7.
113. Rubins HB, Rubins SJ, Collins D, Fraye CL, Anderson JW, Elam MB et collab. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341(6):410-8.
114. Hermans MP. Impact of fenofibrate on type 2 diabetes patients with features of the metabolic syndrome: subgroup analysis from FIELD. *Curr Cardiol Rev* 2010;6(2):112-8.
115. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172(9):686-94.
116. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *Br J Nutr* 2012;107(Suppl 2):S201-13.
117. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308(10):1024-33.
118. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251(3):365-74.
119. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(2):187-95.
120. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K et collab. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376(9756):1916-22.
121. Allan MG, Zarnke KB. *Tools for Practice. Ezetimibe: lowers LDL cholesterol, but what else?* Edmonton AB: Collège des médecins de famille de l'Alberta; 2010. Accessible à: www.acfp.ca/Portals/0/docs/TFP/20111028_105411.pdf. Accédé le 11 juillet 2012.
122. Briel M, Ferreira-Gonzales I, You JJ, Karanikolas PJ, Akl EA, Wu P et collab. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338:b92.
123. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F et collab. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368(14):1279-90.