

UNE LEÇON GRATUITE DE FORMATION CONTINUE



**DONNE DROIT À
1 UNITÉ DE FC**

Le Conseil canadien de l'éducation permanente en pharmacie a accordé 1 unité de FC à cette leçon. Dossier n° 706-0208. Valide jusqu'au 3 avril 2011.

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

Après avoir suivi cette leçon, vous devriez être en mesure de :

1. décrire la physiopathologie du cholestérol HDL dans la lutte contre l'athérosclérose.
2. parler des données probantes à l'appui du rôle du cholestérol HDL dans la lutte contre l'athérosclérose.
3. discuter des approches, pharmacologiques et non pharmacologiques permettant d'élever le taux de cholestérol HDL.
4. parler des produits pharmaceutiques qui sont prescrits pour élever le taux de cholestérol HDL.
5. conseiller les clients quant aux précautions à prendre, aux effets secondaires et aux contre-indications qui sont associés à l'utilisation de la niacine pour élever le taux de cholestérol HDL.

INSTRUCTIONS

1. Après avoir attentivement lu cette leçon, étudiez chaque question, puis choisissez la réponse qui vous semble correcte. Encercliez la lettre sur la carte-réponse ci-jointe ou répondez en ligne sur www.monportailpharmacie.ca, dans la section FC en ligne, «Autres FC approuvées par le CCEPP».
2. La note minimale pour recevoir les UFC est de 70 % (ou 14 bonnes réponses sur 20). Si vous réussissez, vos UFC seront enregistrées auprès de l'Ordre provincial pertinent. (Remarque : dans certaines provinces, il incombe aux pharmaciens eux-mêmes de notifier l'Ordre.)

Pour plus d'information et pour la leçon interactive, visitez le www.rxbriefcase.com

COMMENT RÉPONDRE?

- A. Pour connaître vos résultats immédiatement, répondez en ligne sur le site www.monportailpharmacie.ca.
- B. Faites-nous parvenir votre carte-réponse par courrier ou télécopieur au 416-764-3937. Votre carte-réponse sera notée et les Éditions Rogers vous enverront vos résultats par la poste dans un délai de six à huit semaines

Cette leçon de FC est publiée par le Groupe des publications d'affaires et professionnelles Rogers Media, One Mount Pleasant Rd., Toronto (Ontario) M4Y 2Y5. Tél. : 416-764-3916 - Téléc. : 416-764-3931. Aucune partie de cette leçon de FC ne peut être reproduite partiellement ou intégralement sans autorisation écrite préalable de l'éditeur. ©2008

LE GROUPE PHARMACIE

Québec Pharmacie

L'actualité
pharmaceutique

pharmacy
practice PharmacyPost

ROGERSSM

Élévation du taux de cholestérol HDL : avantages et stratégies

Par Rhonda Dorren, B.Sc. Pharm.

MAI 2008

L'auteur, les réviseurs experts et Les Éditions Rogers déclarent ne pas être en conflit d'intérêts réel ou potentiel avec le commanditaire de cette leçon de formation continue.

INTRODUCTION

Les lignes directrices sur la prise en charge des taux de lipides comprennent des mesures de plus en plus énergiques pour abaisser le cholestérol. La recherche clinique et des données probantes montrent que, dans les populations du monde occidental, une plus faible concentration sanguine de lipoprotéines de faible densité (cholestérol LDL) est associée à une incidence réduite des maladies cardiovasculaires (MCV) et c'est actuellement le principal objectif des hypolipémiants dans la prévention et le traitement de la coronaropathie¹. Parallèlement, on a reconnu l'importance d'augmenter le taux des lipoprotéines de haute densité (cholestérol HDL). Selon l'étude de Framingham (Framingham Heart Study), un faible taux de cholestérol HDL constitue un facteur de risque de coronaropathie plus important qu'un taux élevé de cholestérol LDL².

Le niveau élevé de risque résiduel parmi les patients traités qui a été révélé par les récentes études de prévention de la coronaropathie montre bien la nécessité de modifier d'autres composantes majeures des profils lipidiques athérogènes³. Le cholestérol HDL est un puissant facteur de risque indépendant qui a des pro-

priétés antiathéroscléroseuses. Il accélère l'efflux (l'élimination) du cholestérol et inhibe l'oxydation et l'inflammation. Les recherches ont commencé à se concentrer sur les médicaments capables d'élever le taux de cholestérol HDL et l'agent auquel on a le plus souvent recours actuellement est la niacine⁴. Partout dans le monde, les lignes directrices intègrent donc de plus en plus la recommandation d'intervenir au niveau thérapeutique pour hausser le taux de cholestérol HDL en vue de réduire le risque cardiovasculaire⁵.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le taux de cholestérol HDL est un important prédicteur négatif d'événements cardiovasculaires⁶. Des études épidémiologiques ont montré que des concentrations importantes de cholestérol HDL (plus de 60 mg/dL, soit 1,55 mmol/L) ont un effet protecteur contre des maladies cardiovasculaires comme l'accident ischémique cérébral et l'infarctus du myocarde (IM), et que de faibles concentrations (inférieures à 40 mg/dL ou 1,04 mmol/L pour les hommes et à 50 mg/dL ou 1,30 mmol/L pour les femmes) sont un facteur de risque positif pour ces maladies athéroscléroseuses.

LEÇON BÉNÉFICIAIRE D'UNE SUBVENTION À VISÉE ÉDUCATIVE DE :

 SEPRACOR

Chez les hommes, un taux de cholestérol HDL inférieur à 35,1 mg/dL (0,90 mmol/L) est associé à un risque quatre fois plus élevé de coronaropathie par rapport à un taux supérieur ou égal à ces chiffres⁷. Une augmentation par paliers de 1,0 mg/dL (0,03 mmol/L) – soit d'environ 2 % à 3 % – du taux de cholestérol HDL est associée à une réduction de 2 % à 4 % du risque d'événements cardiovasculaires, indépendamment du taux de cholestérol LDL⁷⁻¹¹. Il existe une relation inverse similaire entre le taux de cholestérol HDL et l'infarctus du myocarde – dont on sait qu'elle est encore plus forte chez les femmes que chez les hommes¹². Ces effets sont statistiquement indépendants; par conséquent, pour des changements modérés des taux de lipides, ils s'additionnent. Ainsi, une augmentation de 30 % du taux de cholestérol HDL et une réduction de 40 % de celui de cholestérol LDL se traduiraient par une réduction d'environ 70 % du risque de coronaropathie, ce qui constitue une véritable révolution en matière de prévention des maladies cardiovasculaires^{9,13}.

La relation prédictive entre le taux de cholestérol HDL après trois mois de traitement par une statine et le délai écoulé avant le premier accident cardiovasculaire grave montre que les patients qui se situent dans le quintile supérieur en ce qui concerne le taux de cholestérol HDL risquent moins d'être victimes d'un accident cardiovasculaire grave que ceux qui se situent dans le quintile inférieur ($p = 0,03$)^{6,14}. Par conséquent, les nouveaux traitements devraient viser à augmenter le taux de cholestérol HDL.

STRUCTURE DES LIPOPROTÉINES DE HAUTE DENSITÉ (HDL)

L'HDL est la plus petite des lipoprotéines et celle qui contient le moins de lipides. Elle est composée d'esters de cholestéryle (EC) et de triglycérides (TG) entourés de phospholipides et de protéines spécialisées connues sous le nom d'apolipoprotéines. Les apolipoprotéines sont nécessaires pour assurer l'intégrité structurelle des lipoprotéines. De plus, elles gèrent les interactions métaboliques des lipoprotéines avec les enzymes, les protéines de transport de lipides et les récepteurs de surface des cellules. L'HDL et sa principale apolipoprotéine, l'apolipoprotéine A1 (Apo A1), sont synthétisées aussi bien dans le foie que dans l'intestin. L'autre principale apolipoprotéine, l'apolipoprotéine A2 (Apo A2), n'est synthétisée que dans le foie et sa fonction est mal connue¹⁵⁻¹⁷.

MÉTABOLISME DES HDL

Le métabolisme des lipoprotéines HDL est un processus complexe. Elles sont formées dans le plasma

TABLEAU 1 : Lignes directrices canadiennes sur la dyslipidémie de 2006 – Mise à jour des catégories de risque et des valeurs lipidiques cibles

Catégories de risque cardiovasculaire et valeurs lipidiques cibles			
Niveau de risque	Risque de coronaropathie au bout de 10 ans	Recommandations	Catégorie et niveau de preuve*
Élevé†	≥ 20 %	Objectifs du traitement : • Objectif primaire : C-LDL < 2,0 mmol/L • Objectif secondaire : Rapport CT/C-HDL < 4,0	Classe I, niveau A Classe II a, niveau A
Modéré	10 % – 19 %	Traiter lorsque : • rapport CT/C-HDL ≥ 5,0 ou • C-LDL ≥ 3,5 mmol/L	Classe I, niveau A Classe I, niveau A
Faible	< 10 %	Traiter lorsque : • C-LDL ≥ 5,0 mmol/L ou • rapport CT/C-HDL ≥ 6,0	Classe II a, niveau A Classe II a, niveau A

*Critères de classification des preuves : Classe I = preuve qu'une procédure de diagnostic ou de traitement donnée est utile et efficace et (ou) consensus à ce sujet; Classe IIa = preuves contradictoires de l'utilité et (ou) de l'efficacité du traitement, et (ou) divergence d'opinions à ce sujet; les preuves penchent en faveur de la recommandation; Niveau A = données provenant de plusieurs essais comparatifs aléatoires ou de méta-analyses.
† Les personnes à risque élevé sont celles qui présentent une coronaropathie, une artériopathie périphérique, une maladie vasculaire cérébrale, ainsi que la plupart des diabétiques.
Source: Pearson et coll. 2007 guidelines for the management of dyslipidemia and prevention of CV disease by pharmacists; CPJ, nov./déc. 2007;140(6):383-8.

par la coalescence de complexes de particules de phospholipides-apolipoprotéines¹⁸.

Le cholestérol synthétisé ou déposé dans les tissus périphériques retourne au foie par le biais d'un processus appelé transport inverse du cholestérol dans lequel les HDL jouent un rôle central. On peut diviser le transport inverse du cholestérol en trois étapes : 1) efflux du cholestérol hors des cellules périphériques; 2) métabolisme et remodelage intravasculaires du cholestérol HDL; 3) absorption du cholestérol par le foie. Les HDL qui sont secrétées par le foie ou par l'intestin sont des particules naissantes (en cours de développement) constituées de phospholipides et d'Apo A1 qui interagissent avec des cellules périphériques (p. ex., les macrophages) pour faciliter, par le biais de la protéine ABC1 (ATP-binding cassette protein 1), l'élimination du cholestérol libre en excès. Les HDL sont alors transformées en HDL matures riches en esters de cholestéryle par l'enzyme plasmatique chargée de l'estérification du cholestérol, la LCAT (lécithine cholestérol acyltransférase), activée par les Apo A1. Les esters de cholestéryle peuvent être éliminés de plusieurs façons différentes, dont par captage sélectif par le foie (p. ex., élimination des lipides sans captage des protéines HDL) médié par le récepteur épurateur SR-BI (scavenger receptor class-B, type 1). Les esters de cholestéryle dérivés de HDL contribuent à la réserve de cholestérol hépatique servant à la synthèse de l'acide biliaire. Finalement, le cholestérol est éliminé de l'organisme sous forme d'acide biliaire ou de cholestérol libre dans la bile^{16,17}.

Les esters de cholestéryle peuvent être transférés des HDL à des protéines contenant des apolipoprotéines B (Apo B), telles que les lipoprotéines de très basse den-

sité (VLDL) et les LDL, par la protéine de transfert d'esters de cholestéryle, la CETP. Le cholestérol peut ensuite retourner au foie par le biais des récepteurs hépatiques de LDL pour en être finalement évacué dans la bile^{16,17}.

Le taux de transport inverse du cholestérol ne peut pas être déterminé seulement par les taux stationnaires de cholestérol HDL et d'Apo A1. Le développement de l'athérosclérose peut aussi dépendre de défauts génétiques associés au métabolisme des HDL (p. ex., l'hypoalphalipoprotéïnémie) ou à des facteurs comme le fait de fumer, l'obésité (graisse viscérale) ou la prise de certains médicaments (bêtabloquants, stéroïdes androgéniques ou progestatifs) qui altèrent le métabolisme des HDL^{16,17,19}.

LES HDL DANS LES LIGNES DIRECTRICES CONSENSUELLES

Avec le lancement de produits basés sur des recherches approfondies, les traitements lipidiques actuels ont souvent recours à des associations de médicaments. La réduction des accidents vasculaires majeurs grâce aux traitements par les statines s'est traduite par une réduction de 33 % du risque après un an de prise de la dose standard de statine²⁰.

On sait que l'hyperlipidémie, en particulier un taux élevé de cholestérol LDL et (ou) un rapport cholestérol total (CT)/cholestérol HDL (CT/C-HDL) élevé est un important facteur de risque indépendant de coronaropathie²¹. Par conséquent, des lignes directrices nationales canadiennes, y compris celles qui s'adressent aux pharmaciens, ont été promulguées et régulièrement mises à jour en fonction des résultats des nouvelles études afin d'aider les professionnels de la

santé à diagnostiquer et à traiter les personnes dyslipidémiques (Tableau 1). Les pharmaciens canadiens disposent ainsi de lignes directrices précisant leur rôle dans la prise en charge de la dyslipidémie et le moment où ils devraient intervenir pour recommander à leurs clients de se soumettre à un dépistage^{22,23}.

Ces lignes directrices insistent sur l'importance de sensibiliser à leur état les personnes atteintes et de leur expliquer que les traitements hypocholestérolémiants sont généralement bien tolérés. Une surveillance de l'évolution de l'état de santé de la personne s'appuyant sur une connaissance précise de son histoire médicamenteuse et sur l'évaluation de ses résultats de laboratoire permet de vérifier l'efficacité du traitement^{23,24}.

STRATÉGIES CLINIQUES POUR HAUSSER LE TAUX DE CHOLESTÉROL HDL

Rapport CT/C-HDL

Dans les lignes directrices canadiennes actuelles pour le traitement du cholestérol, le rapport CT/C-HDL est un objectif clé du traitement et il est indiqué dans la plupart des rapports lipidiques que fournissent les laboratoires. Ce rapport est étroitement lié à la présence et à l'ampleur d'une sténose de l'artère coronaire²³.

Une fois que les valeurs cibles de cholestérol LDL ont été atteintes, on recommande les approches suivantes pour atteindre le rapport CT/C-HDL visé²³:

- Sujets ayant un taux élevé de TG (triglycérides) : intensifier l'effort sur le régime alimentaire et l'exercice, se concentrer sur la perte de poids, restreindre les sucres raffinés et l'alcool, et augmenter l'apport d'acides gras oméga 3.
- Sujets ayant un faible taux de cholestérol HDL : accroître les exercices aérobiques et la consommation de graisses mono-insaturées, et modérer celle d'alcool (si l'excès de TG n'est pas significatif); il est aussi recommandé de perdre du poids et de cesser de fumer.
- Sujets ayant un faible taux de cholestérol HDL ou un taux de TG légèrement élevé : une augmentation de la dose de statine permet généralement d'atteindre le rapport CT/C-HDL visé, même si le taux de cholestérol LDL visé a déjà été atteint.
- Sujets présentant une dyslipidémie combinée à un faible taux de cholestérol HDL : envisager une association de statine et de niacine ou de fibrates²³.

TRAITEMENTS NON PHARMACEUTIQUES

Vitamines antioxydantes

Des études observationnelles permettent de penser que l'augmentation de l'apport quotidien de vitamines antioxydantes est peut-être associée à une diminution des risques de coronaropathie. Toutefois, l'étude MRC/BHF sur la protection cardiaque (n = 20 536) a montré que des vitamines antioxydantes (soit 600 mg de

vitamine E, 250 mg de vitamine C et 20 mg de bêta-carotène par jour) ne produisent pas une diminution significative de la mortalité à cinq ans causée par (ou corrélée à) une forme ou à une autre de maladie vasculaire, de cancer ou d'autre maladie grave²⁵.

Huiles de poisson (acides gras oméga 3)

Modifier son régime alimentaire pour augmenter sa consommation de poissons d'eau froide (comme le saumon) riches en acides gras polyinsaturés aide à élever le taux de cholestérol HDL. On a constaté, chez des sujets présentant une hyperlipidémie familiale mixte (taux élevé de plusieurs classes de lipides) traitées par des acides gras oméga 3 pendant huit semaines, une augmentation de 8 % du taux de cholestérol HDL²⁶. Pour les personnes présentant une hypertriglycéridémie modérée, l'addition d'huile de saumon (de 1 g à 3 g tid) au traitement par une statine est sans risque et peut être utile pour abaisser le taux de TG et atteindre le rapport TC/C-HDL visé²².

Obésité

Le taux de cholestérol HDL peut diminuer en cas d'obésité et, inversement, une diminution de l'IMC a été associée à une élévation du taux de cholestérol HDL²⁷.

Exercice aérobique régulier

Des études portant sur l'exercice physique ont mis en évidence une augmentation moyenne de 4,6 % du taux de cholestérol HDL²⁸⁻³⁰. L'étude HERITAGE (HEalth, RIsk factors, exercise Training, And GEnetics), qui portait sur des sujets normolipidémiques (n = 675), a mis en évidence une hausse de 3 % du taux de cholestérol HDL chez les 299 hommes et les 376 femmes étudiés^{31,32}. Les lignes directrices canadiennes recommandent de faire 60 minutes d'activité physique légère, de 30 à 60 minutes d'activité modérée ou de 20 à 30 minutes d'activité vigoureuse, et ce, 4 à 7 fois par semaine²².

Alimentation

Les personnes présentant un faible taux de cholestérol HDL devraient augmenter leur consommation de graisses mono-insaturées, consommer de l'alcool avec modération (si leur taux de TG n'est pas trop élevé) et perdre du poids. Une consommation modérée d'alcool (bière et vin) est associée à une hausse du cholestérol HDL proportionnelle à la dose (une consommation « modérée » étant définie comme deux à trois verres par jour pour les hommes et un à deux pour les femmes)^{26,33}.

Tabac

Le fait de fumer a été associé à un faible taux de cho-

lestérol HDL ainsi qu'à une augmentation du stress oxydatif, à des lésions endothéliales et à toute une série de séquelles vasculaires et autres. Inversement, la cessation tabagique a été associée à des élévations significatives du taux de cholestérol HDL³⁴.

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Quatre approches thérapeutiques différentes peuvent favoriser une élévation du taux de cholestérol HDL. On peut utiliser les fibrates, la niacine (acide nicotinique), les statines ainsi que l'injection directe de particules à effet de type HDL chez les sujets présentant un syndrome coronarien aigu. Les médicaments suivants permettent d'élever le taux d'HDL : statines (de 5 % à 10 %), niacine (de 15 % à 35 %) et fibrates (de 10 % à 15 %)¹⁶.

Inhibiteurs de la protéine de transfert des esters de cholestéryle (PTEC)

L'étude ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events), qui a étudié l'inhibiteur de PTEC torcetrapib, a dû être interrompue à cause de l'excès de décès et d'accidents cardiovasculaires, si bien que le torcetrapib ne joue actuellement aucun rôle dans le traitement³⁵.

Statines

Un tiers des sujets dyslipidémiques traités par les statines présentent un faible taux de cholestérol HDL; toutefois, les statines peuvent aussi provoquer une hausse du taux de cholestérol HDL³⁶. L'ampleur de cette hausse – de 5 % à 11 % – dépend de la molécule et de la dose utilisées³⁷. L'étude STELLAR, qui évalua l'effet des statines sur les lipides, a montré que la rosuvastatine (à raison de 10 mg à 40 mg par jour) permet d'obtenir la plus importante hausse du taux de cholestérol HDL (de 6 % à 12 % selon la dose), comparativement à l'atorvastatine (de 10 mg à 80 mg; hausse de 2 % à 8 %), à la simvastatine (de 10 mg à 80 mg; hausse de 5 % à 7 %), et à la pravastatine (de 10 mg à 40 mg; hausse de 3 % à 6 %)³⁸. La signification clinique de cette hausse du taux de HDL provoquée par les statines est mal connue.

Fibrates

Tous les dérivés des fibrates ont des effets hypolipémiants communs qui se caractérisent par une réduction du taux de cholestérol LDL, une réduction marquée du taux de triglycérides plasmatique et une hausse du taux de cholestérol HDL³⁹. De même, tous les fibrates – à l'exception du clofibrate – élèvent la concentration de cholestérol HDL de 4,1 mg/dL (0,11 mmol/L), soit 10 %. Différents fibrates, comme le bésafibrate (11 %), le gemfibrozil (11 %) et le fénofibrate (10 %), provoquent des hausses similaires

du taux de cholestérol HDL, un effet qui est encore plus prononcé chez les sujets présentant une hyperlipidémie combinée et (ou) une hypercholestérolémie (de 11 % à 16 %).

Seules les études VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention trial) et HHS (Helsinki Heart Study) ont montré des réductions statistiquement significatives des accidents coronariens graves. L'essai VA-HIT a confirmé l'efficacité du gemfibrozil (1200 mg) dans une population particulière de sujets (n = 2 531) sélectionnés sur la base de leur faible taux de cholestérol HDL. Il a été démontré que les modifications du taux de cholestérol HDL étaient le principal facteur expliquant les bienfaits observés, soit une réduction de 22 % de tous les types d'événements cardiovasculaires^{40,42}. En résumé, les résultats des essais sur les fibrates ont montré qu'ils réduisent les risques de 15 % à 20 % en ce qui concerne les coronaropathies et les maladies cardiovasculaires, et de 25 % en ce qui concerne les accidents coronariens graves⁴¹⁻⁴³.

Association fibrates-statines

Les fibrates sont aussi recommandés comme traitement d'appoint pour les personnes qui prennent une statine, mais dont le taux de cholestérol LDL n'a pas baissé jusqu'à la valeur visée. L'étude SAFARI a mis en évidence une diminution marquée des taux de triglycérides et de cholestérol VLDL, une réduction accrue du cholestérol LDL et une hausse spectaculaire du cholestérol HDL⁴⁴. L'association d'une statine et d'un fibrate peut cependant accroître le risque de myopathie et de rhabdomyolyse. Il est possible de tirer avantage d'un traitement d'association en combinant la simvastatine et un fénofibrate, ce qui n'est pas associé à une inhibition du métabolisme des statines et peut donc expliquer la plus faible incidence de myopathie.

Les fibrates seuls doivent être utilisés avec précaution et à faibles doses en cas d'insuffisance rénale légère⁴³. Le gemfibrozil est associé à un risque plus élevé de myotoxicité et ne devrait pas être combiné à une statine²².

Niacine

La niacine (acide nicotinique), une vitamine B hydrosoluble, est actuellement le médicament le plus efficace pour élever le taux d'HDL. Il réduit de façon significative le taux de cholestérol LDL, de TG et de lipoprotéines(a) (Lp[a]), et élève le taux de cholestérol HDL, produisant des améliorations significatives sur la coronaropathie et sur les bénéfices cliniques⁴⁵⁻⁴⁷. L'élévation moyenne du taux de cholestérol HDL obtenue grâce à la niacine (de 7 % à 23 %) est de presque deux fois celle que l'on observe avec les fibrates, tandis que l'effet sur les triglycérides et le cholestérol LDL est similaire^{48,49}.

TABLEAU 2 : Surveillance des différents médicaments hypolipémiants*

Paramètre	Traitements hypolipémiants dans lesquels le paramètre devrait être surveillé	Signes et symptômes qui peuvent accompagner le paramètre	Associations médicament-médicament qui augmentent le risque d'effet indésirable
AST/ALT	Statines Fibrates Niacine LI ou LP Ézétimibe	Douleur abdominale, jaunisse, urines foncées, malaise, fatigue	Statine + fibrate† Statine + ézétimibe Statine + niacine
CK	Statines Ézétimibe ¹²	Douleurs musculaires ou autres, crampes, faiblesse, absence de réflexes, fatigue	Statine + ézétimibe Statine + fibrate Statine + niacine
Glucose	Niacine LI ou LP	Asymptomatique	
Acide urique	Niacine LI ou LP	Asymptomatique; risque de crise de goutte	
TSH	Statines Niacine LI ou LP	Douleurs musculaires ou autres, crampes, faiblesse, fatigue	
Troubles gastro-intestinaux	Résines (séquestrants) de l'acide biliaire Fibrates Statines Niacine	Ballonnement/douleur abdominale, éructations, flatulences, nausées, constipation, RGO	

AST = aspartate aminotransférase; ALT = alanine aminotransférase; CK = créatinine kinase; TSH = thyrotrophine (hormone de stimulation thyroïdienne); RGO = reflux gastro-œsophagien
* L'analyse des séquestrants de l'acide biliaire (la cholestyramine, par exemple) en laboratoire n'est pas nécessaire.
† Le gemfibrozil semble conférer un risque plus élevé que le bézafibrate ou le fénofibrate quand il est utilisé en association avec des statines.
Source : Pearson et coll. 2007 guidelines for the management of dyslipidemia and prevention of CV disease by pharmacists; CPJ, nov./déc. 2007;140(6):383-8.

Plusieurs essais cliniques ont montré que la niacine a des effets bénéfiques sur le plan cardiovasculaire qu'elle soit utilisée seule ou en association avec une statine⁵⁰. L'ajout de niacine à un traitement de la dyslipidémie par une statine est une décision logique compte tenu de la complémentarité de leurs mécanismes d'action.

Les bienfaits de la niacine durent longtemps (presque 10 ans) après la fin du traitement. Une étude sur l'efficacité et l'innocuité à long terme de cinq médicaments qui agissent sur les lipides – la niacine, le clofibrate, la dextrothyroxine et les œstrogènes équin conjugués – chez des hommes (n = 8341) âgés de 30 à 64 ans ayant déjà subi un IM et ayant pris 3 g ou moins de niacine par jour sur une période de cinq à sept ans a montré que le traitement par la niacine réduit de 11 % la mortalité toutes causes confondues (p = 0,0004) par rapport au placebo^{50,51}.

Des études comparatives contre placebo ont été menées pour établir l'efficacité et l'innocuité de la prise de comprimés de niacine à libération prolongée (NIASPAN®) une fois par jour au coucher. On a constaté chez des sujets hypercholestérolémiques (n = 120) une hausse significative de leur taux de cholestérol HDL, estimée à 17 % à la dose de 1000 mg/jour et à 23 % à la dose de 2000 mg/jour⁵². Au bout de huit semaines, on a observé chez les adultes hypercholestérolémiques (hommes et femmes; n = 223) qui prenaient de la niacine à libération prolongée (LP) plutôt que la formulation ordinaire

une hausse comparable de leur taux de cholestérol HDL (20 % et 17 %, respectivement; p ≤ 0,5 dans les deux cas)⁵³. Chez des sujets traités pendant 25 semaines par la niacine à libération prolongée (n = 87) ou par un placebo (n = 44), on a pu constater une hausse significative du taux de cholestérol HDL avec une dose de 500 mg/jour par rapport au taux initial, allant jusqu'à une hausse de 30 % à raison de 3000 mg/jour (p ≤ 0,05)⁵⁴. Dans toutes les études, les effets indésirables les plus courants étaient des bouffées congestives et des dérangements gastro-intestinaux. Bien que l'incidence des bouffées congestives ait été significative, ces épisodes étaient généralement bien tolérés.

On peut administrer de la niacine avec succès à des diabétiques ou à des personnes souffrant de maladie vasculaire périphérique qui ne supportent ni les statines ni les fibrates⁵⁵. On a constaté, chez des sujets prenant jusqu'à 3 g par jour de niacine à libération immédiate pendant 48 semaines, une augmentation de 29 % du taux de cholestérol HDL et leurs glycémies ont montré une augmentation – légère mais statistiquement significative – de 8,7 mg/dL (0,48 mmol/L) chez des hommes diabétiques et de 6,3 mg/dL (0,35 mmol/L) chez des non-diabétiques.

La niacine LP et la niacine à libération immédiate (LI) ont montré une efficacité comparable à des doses équivalentes. Mais le taux de Lp(a) était nettement plus faible avec la niacine LP qu'avec la niacine LI (p < 0,05). Or, un taux élevé de Lp(a) dans le sang

est un facteur de risque de coronaropathie, de maladie cardiovasculaire, d'athérosclérose, de thrombose et d'AVC⁵³.

Association d'une statine et de niacine

Il a été démontré que l'association d'une statine et de niacine permet d'obtenir une amélioration spectaculaire des critères d'évaluation principaux concernant les accidents coronariens graves (réduction de 90 %), d'élever le taux de cholestérol HDL et d'abaisser le taux de triglycérides⁴⁹.

L'étude ARBITER 2 a montré un ralentissement de la progression de l'épaississement intima-média de la carotide (EIMC) à la suite d'un traitement d'association statine-niacine à libération prolongée (à raison de 1000 mg/jour). Les participants (n = 167; âge moyen : 67 ans), des sujets présentant une coronaropathie déclarée et un taux de cholestérol HDL légèrement trop faible, ont pris pendant un an soit de la niacine à libération prolongée à raison de 1000 mg 1 f.p.j., soit un placebo en association avec une statine. Chez les sujets du groupe niacine, la progression de l'EIMC a été de 68 % plus lente que dans le groupe placebo et sans changement statistiquement significatif par rapport à la valeur de départ (0,014 mm/an)⁵⁰. L'étude ARBITER 3 (n = 130) a montré que l'ajout de niacine LP à un traitement par les statines fait significativement augmenter le taux de cholestérol HDL et entraîne au bout de 24 mois une régression de l'athérosclérose évaluée en fonction de l'EIMC⁵⁶.

L'étude HATS (HDL Atherosclerosis Treatment Study) a montré que des sujets souffrant de coronaropathie (taux de cholestérol LDL normal et faible taux de cholestérol HDL) tiraient des avantages notables, que ce soit sur le plan clinique ou d'après les mesures par angiographie, d'un traitement d'association simvastatine-niacine. L'ajout de vitamines antioxydantes à l'association simvastatine-niacine a ralenti la progression de la coronaropathie, mais cela tendait à supprimer l'effet du traitement sur l'augmentation globale du cholestérol HDL et n'avait aucun effet sur le plan clinique. Les vitamines antioxydantes seules n'ont apporté aucun bienfait ni sur la progression de la maladie ni sur l'état clinique et leur utilisation dans la prévention de la coronaropathie n'est donc pas justifiée. Les sujets (n = 160; âge moyen : 53 ans) prenaient soit une faible dose de simvastatine (de 10 à 20 mg/jour) associée à une forte dose de niacine (à libération prolongée ou immédiate, de 2 à 4 g/jour) avec ou sans antioxydants, soit des antioxydants seulement. Cette étude a montré que le fait de combiner une association de médicaments hypolipémiants avec des mécanismes d'action complémentaires peut non seulement avoir sur divers paramètres lipidiques un effet

supérieur à celui obtenu avec un seul médicament, mais aussi ralentir l'évolution de la coronaropathie.

La simvastatine et la niacine ont réduit de façon significative les taux de cholestérol LDL et de triglycérides (respectivement de 42 % et 36 % en moyenne) tout en augmentant le taux de cholestérol HDL (de 26 %). En ajoutant des antioxydants, on a obtenu des diminutions similaires du cholestérol LDL et des triglycérides, mais cela a limité l'élévation du taux de cholestérol HDL à 18 %⁵⁸.

On a pu constater que le fait d'ajouter des doses de 1000 mg de niacine à libération prolongée (Niaspan[®]) à diverses doses et divers types de statines – atorvastatine (n = 44), simvastatine (n = 13), pravastatine et fluvastatine (n = 1) – était sans danger et améliorait efficacement les paramètres lipidiques⁵⁹. Les critères d'évaluation correspondaient à une augmentation d'environ 30 % du taux de cholestérol HDL, et à une diminution d'environ 28 % du taux de triglycérides et de 8 % du taux de cholestérol LDL.

Dans une étude portant sur des sujets dyslipidémiques répartis de façon aléatoire dans des groupes prenant quotidiennement pendant 12 semaines – à la suite d'une période de stabilisation avec un régime faible en gras – soit de l'atorvastatine à raison de 10 mg, soit de la niacine à libération immédiate à raison de 3000 mg, l'atorvastatine s'est avérée plus efficace sur le cholestérol LDL et la niacine sur le cholestérol HDL⁶⁰.

Bien qu'on ait démontré que la niacine ou les fibrates en monothérapie préviennent les accidents cardiovasculaires, on manque encore de données probantes quant à la réduction du risque cardiovasculaire chez les diabétiques avec l'association statine-niacine et on n'en a pas du tout pour ce qui est de l'association fibrate-niacine. Pour les sujets à haut risque dont le rapport CT/C-HDL reste élevé bien que la principale cible de moins de 2,0 mmol/L de cholestérol LDL ait été atteinte, le médecin peut, à sa discrétion, ajouter de la niacine ou un fibrate à une statine⁶¹.

Association d'une statine avec de la niacine ou de l'ézétimibe (Ezetrol)

L'étude COMPELL a montré qu'un traitement d'association à doses de faibles à modérées d'une statine et de niacine à libération prolongée permet d'obtenir une bonne maîtrise des lipides et des lipoprotéines indépendamment associées à la coronaropathie. Cette étude ouverte et multicentrique de 12 semaines portait sur 292 sujets (dont 50 % de femmes) avec des facteurs de risque connus de coronaropathie et qui avaient été répartis en quatre groupes parallèles : atorvastatine-niacine LP, rosuvastatine-niacine LP, simvastatine/ézétimibe et rosuvastatine seule. Par rapport aux autres traitements, les associations statine-niacine LP

ont fait augmenter le taux de cholestérol HDL et le nombre de grosses particules HDL (HDL₂), et ont fait nettement plus baisser les taux de triglycérides et de Lp(a)⁶².

SURVEILLANCE DES MÉDICAMENTS HYPOLIPÉMIANTS

Le tableau 2 indique les paramètres des traitements hypolipémiants qui doivent être surveillés²². Pour des informations complètes sur la prescription de ces médicaments, consulter la monographie du produit.

CONSEILS SUR L'UTILISATION DE LA NIACINE

Les préparations de niacine « sans bouffées congestives » ne sont pas efficaces parce qu'elles contiennent peu de niacine biodisponible⁶³. On ne dispose que de très peu de données sur l'inositol hexaniacinate (hexanicotinate ou niacine « sans bouffées congestives »). Il se peut que la niacine « sans bouffées congestives » ne soit pas efficace à faibles doses dans le traitement de la dyslipidémie et que des doses supérieures à 2400 mg/jour soient nécessaires pour donner plus de résultats, mais cela n'a pas encore été établi. Le profil d'innocuité de l'inositol hexaniacinate est encore mal compris^{64,65}.

La niacine se présente sous trois formulations (à libération immédiate, à libération prolongée et à longue durée d'action) qui diffèrent en ce qui concerne l'innocuité et, dans certains cas, l'efficacité⁶⁶. Mais toutes ces formulations provoquent des bouffées congestives. La niacine cristalline (à libération immédiate) se prend à raison de trois fois par jour et elle est associée à une hausse de la glycémie. La niacine à longue durée d'action se prend à raison d'une fois par jour et elle est associée à beaucoup moins de bouffées congestives, mais son métabolisme augmente les risques d'hépatotoxicité. La niacine à libération prolongée, qui se prend également à raison d'une fois par jour, a un taux d'absorption intermédiaire entre les deux autres formulations et elle est associée à moins de bouffées congestives et de symptômes gastro-intestinaux, sans augmentation du risque d'hépatotoxicité⁶⁶.

La niacine à libération prolongée (Niaspan[®]) à prendre à raison d'une fois par jour à l'heure du coucher a un meilleur profil de tolérabilité que les formulations à libération immédiate ou à longue durée d'action et c'est la seule qui soit approuvée par Santé Canada dans le traitement de la dyslipidémie mixte^{22,67}.

EFFETS INDÉSIRABLES DE LA NIACINE

L'utilisation à grande échelle de la niacine pour traiter la dyslipidémie a été freinée par les symptômes de bouffées congestives⁴⁹. En prenant en concomitance des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX) comme

TABLEAU 3 : Dosage de la niacine

Prendre de l'AAS non gastrorésistant (ou un AINS comme l'ibuprofène) 30 minutes avant la niacine.

Dosage de la niacine à libération prolongée

Paliers de dosage	Semaines	Dose quotidienne
Premier palier	1 à 4 5 à 8	500 mg 1000 mg
Paliers suivants*	Après la 8e semaine	1500 mg 2000 mg

Prendre le médicament à l'heure du coucher après une collation faible en gras minimise les bouffées congestives dans la journée.

* Après la huitième semaine, augmenter la dose en fonction du résultat obtenu et de la tolérance du patient. Si le résultat n'est pas satisfaisant à la dose de 1000 mg par jour, porter celle-ci à 1500 mg par jour; on peut par la suite passer à la dose de 2000 mg par jour. La dose quotidienne ne doit pas être augmentée de plus de 500 mg toutes les quatre semaines et des doses quotidiennes supérieures à 2000 mg ne sont pas recommandées.

Dosage de la niacine à libération immédiate

Paliers de dosage	Doubler la dose tous les 5 jours	Dose quotidienne
Premier palier	1 à 5	50 mg 3 f.p.j.
Paliers suivants	5 à 10	100 mg 3 f.p.j.
Paliers suivants	10 à 15	4,0 g/jour au maximum

Prendre le médicament après avoir mangé pour réduire les problèmes gastro-intestinaux. Commencer à faible dose et l'augmenter progressivement permet de réduire les éventuelles réactions indésirables et d'atteindre les objectifs du traitement en favorisant l'observance.

Source : CPS, 2007. Monographies de Niaspan et Niacin

l'aspirine ou des AINS comme l'ibuprofène avant la niacine, on peut atténuer les réactions cutanées qu'elle provoque chez la plupart des utilisateurs. Pour de meilleurs résultats, il est recommandé de prendre des comprimés d'AAS non gastrorésistants^{68,69}.

DOSAGE DE LA NIACINE

Voir le tableau 3.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

La niacine à libération prolongée ne devrait pas être remplacée par des doses équivalentes de niacine (ou d'acide nicotinique) à libération immédiate (ou niacine cristalline). Lorsqu'un patient passe de la niacine à libération immédiate à la niacine à libération prolongée, on devrait commencer par lui en prescrire de faibles doses, puis les augmenter progressivement jusqu'à l'obtention de la réponse thérapeutique voulue⁶⁹.

CONTRE-INDICATIONS À LA NIACINE

La niacine à libération prolongée est contre-indiquée chez les personnes qui souffrent d'une maladie du foie ou de hausses persistantes inexplicables des transaminases sériques, d'un ulcère ou de saignements gastro-duodénaux actifs⁶⁹.

La niacine à libération immédiate est contre-indiquée chez les personnes qui souffrent d'une maladie du foie, d'un ulcère gastro-duodéal actif, d'hyperur-

émie avec des antécédents de goutte, d'hyperglycémie contrôlée ou d'hypertension grave⁶⁹.

LE RÔLE DU PHARMACIEN

Les pharmaciens peuvent jouer un rôle actif et avoir une responsabilité importante en ce qui concerne la gestion des médicaments et les résultats cliniques de leurs clients dyslipidémiques. La déclaration de principes de la Société canadienne de cardiologie intitulée « Recommandations pour diagnostiquer et traiter la dyslipidémie et prévenir la maladie cardiovasculaire », a été adaptée et étendue, précisant dans quelles situations les connaissances et les aptitudes des pharmaciens devraient être mises à contribution dans la prise en charge des cas de dyslipidémie. Les lignes directrices canadiennes pour la pratique pharmaceutique s'inscrivent dans le cadre d'un effort national continu pour reconnaître et promouvoir « le rôle responsable et axé sur le patient des pharmaciens » dans la prise en charge des maladies chroniques^{61,70}.

Tous les cliniciens devraient savoir que le cholestérol HDL est l'un des meilleurs prédicteurs de coronaropathie et que, par conséquent, il faut le mesurer chez toutes les personnes à risque¹⁸. Chez les sujets présentant un faible taux de cholestérol HDL, il faut en rechercher les causes et leur conseiller de modifier les éléments de leur mode de vie qui y sont associés, comme le fait de fumer, de ne pas faire suffisamment d'exercice physique et d'avoir un poids trop élevé. Les personnes dont le taux de cholestérol HDL est très

faible doivent être soumises à un examen approfondi par un spécialiste.

CONCLUSION

Un grand nombre de personnes à risque élevé ont un faible taux de cholestérol HDL, ce qui entraîne un risque supplémentaire de maladie cardiovasculaire. La niacine est le médicament le plus efficace que l'on trouve actuellement sur le marché pour élever le taux de cholestérol HDL, mais il est souvent mal toléré et l'adhésion au traitement est réduite.

RÉFÉRENCES

- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 6 juil. 2002;360(9326):7-22.
- Kannel WB. The Framingham Study: Its 50-year legacy and future promise. *J Atheroscler Thromb*, 2000;6(2):60-66; *Am J Hypertens*, 2000;13:3s10s.
- Koro CE, Bowlin SJ, Stump TE et coll. The independent correlation between high-density lipoprotein cholesterol and subsequent major adverse coronary events. *Am Heart J*, 2006;151(3):755.e1-755.e6.
- Brooks L. Raising low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. AHA 2006: New Approaches to Treating dyslipidemia. Medscape Pharmacists. Available at www.medscape.com, consulté le 10 jan. 2008.
- Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC et coll. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of CV risk: the role of nicotinic acid—a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin*, août 2004;20(8):1253-68.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC et coll. HDL Cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and CV events. *N Engl J Med*, 27 sept. 2007;357(13):1301-10.
- Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A et coll. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*, 1996;124(Suppl.):S11-20.
- Wilson PW, Anderson KM, Castelli WP. Twelve-year incidence of coronary heart disease in middle-aged adults during the era of hypertensive therapy: the Framingham offspring study. *Am J Med*, jan. 1991;90(1):11-6.
- Brown BG, Stukovsky KH, Zhao X. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum CV disease prevention with various drug classes, and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol*, 2006;17:631-6.
- Assman G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM): results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J*, 1998; 19 (Suppl A):A2-A11.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et coll. High-density lipoprotein cholesterol and CV disease: four prospective American studies. *Circulation*, 1989;79:8-15.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et coll. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*, 1977;62:707-14.
- Phillips NR, Waters D, Havel RJ. Plasma lipoproteins and progression of coronary artery disease evaluated by angiography and clinical events. *Circulation*, déc. 1993;88(6):2762-70.
- Waters DD, LaRosa JC, Barter P et coll. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to new targets) study. *J Am Coll Cardiol*, 7 nov. 2006;48(9):1793-9. Publication électronique, 17 oct. 2006.
- Shah PK, Kaul S, Nilsson J et coll. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part II. *Circulation*, 2001;104:2498-502.
- Rader DJ. Toward a higher standard: raising HDL in clinical practice. *Medscape Cardiology*, 8(1),2004. Accessible sur www.medscape.com, consulté le 10 jan. 2008.
- Rader DJ. Physiology and Pathophysiology of HDL metabolism. *Lipids Online*. Accessible sur www.lipidsonline.com, consulté le 18 jan. 2008.
- Bruckert E, Hansel B. HDL-c is a powerful lipid predictor of CV diseases. *Int J Clin Pract*, 2007;61(11):1905-13.
- Francis GA, Perry RJ. Targeting HDL-mediated cellular cholesterol efflux for the treatment and prevention of atherosclerosis. *Clin Chim Acta*, août 1999;286(1-2):219-30.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM et coll. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 8 oct. 2005;366(9493):1267-78. Publication électronique, 27 sep. 2005.
- Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S et coll., on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004;364(9438):937-52.
- McPherson R, Frohlich J, Fodor G et coll. Canadian CV Society position statement—recommendations for the diagnosis and treatment

- of dyslipidemia and prevention of CV disease. *Can J Cardiol*, sep. 2006;22(11):913-27.
23. Pearson GJ, Thompson AE, Semchuk W. 2007 guidelines for the management of dyslipidemia and prevention of CV disease by pharmacists. *CPJ*, 2007;140(6):386-88.
 24. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol*, 2006;97[suppl]:69C-76C.
 25. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 6 juin 2002;360(9326):23-33.
 26. Calabresi L, Villa B, Canavesi M et coll. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol and paraoxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism*, 2004;53:153-8.
 27. Wilsgaard T, Arnesen E. Change in serum lipids and body mass index by age, sex, and smoking status: the Tromso study 1986-1995. *Ann Epidemiol*, 2004;14:265-73.
 28. Thompson PD, Buchner D, Pina IL et coll. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic CV disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*, 24 juin 2003;107(24):3109-16.
 29. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc*, juin 2001;33(6 Suppl):S502-15;discussion S528-9.
 30. Leon AS, Sanchez O. Meta-analysis of the effects of aerobic exercise training on blood lipids. *Circulation*, 2001;104(suppl II):II-414-II-415.
 31. Leon AS, Rice T, Mandel S et coll. Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: the HERITAGE Family Study. *Metabolism*, 2000;49:513-20.
 32. Couillard C, Despres JP, Lamarche B et coll. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycérides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001;21:1226-32.
 33. Ashen MD, Blumenthal RS. Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med*, 22 sep 2005;353(12):1252-60.
 34. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*, 2003;37:283-90.
 35. In interests of patient safety, Pfizer stops all torcetrapib clinical trials; company has notified FDA and is in the process of notifying all clinical investigators and other regulatory authorities; 2 déc. 2006. Accessible sur www.pfizer.com. Consulté le 10 jan. 2008.
 36. Bruckert E, Baccara-Dinet M, McCoy F, Chapam J. High prevalence of low HDL-cholesterol in a pan-European survey of 8545 dyslipidaemic patients. *Curr Med Res Opin*, 2005;21:1927-34.
 37. Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays HE et coll. STELLAR Study Group. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 2005;95:360-6.
 38. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et coll. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 2006;295:1556-65.
 39. Bijmohun RS, Hutten BA, Kastelein JPD et coll. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 2005;45:185-97.
 40. Robins SJ. Targeting low high-density lipoprotein cholesterol for therapy: lessons from the Veterans Affairs High-density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol*, 2001;88:19N-23N.
 41. Wierzbicki AS. FIELDS of dreams, fields of tears: a perspective on the fibrate trials. *Int J Clin Pract*, 2006;60:442-9.
 42. Otvos JD, Collins D, Freedman DS et coll. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation*, 2006;113:1556-63.
 43. Keech A, Simes RJ, Barter P et coll. Effects of long-term fenofibrate therapy on CV events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005;366:1849-61.
 44. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z et coll. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol*, 2005;95:452-8.
 45. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*, 2002;106:3143-421.
 46. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin on lipoprotein metabolism. *Curr Atheroscler Rep*, jan. 2000;2(1):36-46.
 47. Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Int Med*, 2005;258:94-114.
 48. McCormack PL, Keating GL. Prolonged-release nicotinic acid: a review of its use in the treatment of dyslipidaemia. *Drugs*, 2005; 65: 2719-40.
 49. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*, 1975;231:360-81.
 50. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ et coll. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation*, 7 déc. 2004;110(23):3512-17. Publication électronique, 10 nov. 2004.
 51. Canner PL, Berge KG, Wenger NK et coll. Fifteen-year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*, 1986;8:1245-55.
 52. Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR et coll. Treatment Effect of Niaspan, a Controlled-release Niacin, in Patients With Hypercholesterolemia: a placebo-controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, juil. 1996;1(3):195-202.
 53. Knopp RH et coll. Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism*, sep. 1998;47(9):1097-104.
 54. Goldberg A, Alagona P Jr, Capuzzi DM et coll. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol*, 1er mai 2000;85(9):1100-05.
 55. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB et coll. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: a randomized trial. Arterial Disease Multiple Intervention Trial. *JAMA*, 2000;284:1263-70.
 56. Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3 trial. *Curr Med Res Opin*, nov. 2006;22(11):2243-50.
 57. Brown GC, Zhao Z-Q, Chait A et coll. Simvastatin and Niacin, Antioxidant Vitamins, or the Combination for the Prevention of Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2001;345:1583-92.
 58. Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA et coll. Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study). *Am J Cardiol*, 1er fév. 2004;93(3):307-12.
 59. Wolfe ML, Vartanian SF, Ross JL et coll. Safety and effectiveness of Niaspan when added sequentially to a statin for treatment of dyslipidemia. *Am J Cardiol*, 2001;87:476-9.
 60. McKenney JM, McCormick LS, Schaefer EJ et coll. Effect of niacin and atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with atherogenic dyslipidemia. *Am J Cardiol*, 1er août 2001;88(3):270-4.
 61. Canadian Diabetes Ass. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Dyslipidemia with Adults with Diabetes. *CJD*, 2006;30(3):230-40.
 62. McKenney JM, Jones PH, Bays HE et coll. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis*, juin 2007;192(2):432-7. Publication électronique, 19 jan. 2007.
 63. Meyers CD, Carr MC, Park S et coll. Varying cost and free nicotinic acid content in over-the-counter niacin preparations for dyslipidemia. *Ann Intern Med*, 16 déc. 2003;139(12):996-1002.
 64. Auteurs inconnus. Inositol hexaniacinate. *Altern Med Rev*, 1998;3:222-3.
 65. Taheri R. No-Flush Niacin for the Treatment of Hyperlipidemia. Expert Viewpoint. Medscape Pharmacists. Accessible sur <http://www.medscape.com/viewarticle/447528>, consulté le 15 jan. 2008.
 66. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med*, 12 avr. 2004;164(7):697-705.
 67. McKenney JM, Proctor JD, Harris S et coll. A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *JAMA*, 2 mars 1994;271(9):672-7.
 68. Cheng K, Wu T, Wu KK et coll. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 25 avr. 2006;103(17):6682-7.
 69. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS) 2007. Monographies : Niacine, Niaspan. Association des pharmaciens du Canada.
 70. Tsuyuki RT. CPJ as an agent of change (éditorial). *Can Pharm J*, 2007;140:10. Lignes directrices de pratique clinique du comité d'experts de l'Association canadienne du diabète. Dyslipidemia in adults with diabetes. *Can J Diabetes*, 2006;30(3):230-40.

QUESTIONS - Répondez en ligne sur www.monportailpharmacie.ca, dans la section FC en ligne, «Autres FC approuvées par le CCEPP»

1. **Quel pourcentage de changement des valeurs lipidiques (hausse du taux de cholestérol HDL et diminution du taux de cholestérol LDL) peut se traduire par une réduction de 70 % de la coronaropathie?**
 - a. 10 % C-HDL et 40 % C-LDL
 - b. 30 % C-HDL et 40 % C-LDL
 - c. 20 % C-HDL et 10 % C-LDL
 - d. 20 % C-HDL et 20 % C-LDL
2. **Un des composants essentiels des HDL est :**
 - a. la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT).
 - b. la lipoprotéine de faible densité (LDL).
 - c. l'apolipoprotéine A1 (Apo A1).
 - d. la protéine de transfert d'esters de cholestéryle (CETP).
3. **Par quoi les HDL sont-elles secrétées?**
 - a. l'intestin
 - b. les macrophages
 - c. les reins
 - d. le pancréas
4. **Le métabolisme des HDL peut être modifié par :**
 - a. le métabolisme des LDL
 - b. l'apolipoprotéine A2 (Apo A2)
 - c. le tabac
 - d. une protéine plasmatique
5. **Le transport inverse du cholestérol est un processus par lequel le cholestérol :**
 - a. retourne des tissus périphériques vers le foie.
 - b. est transporté du plasma aux tissus périphériques.
 - c. est transporté vers les reins pour y être excrété.
 - d. est transporté des tissus périphériques vers l'intestin.
6. **Trente minutes avant de prendre une dose de niacine pour abaisser le taux de lipides, on conseille de prendre :**
 - a. une quantité modérée d'alcool.
 - b. un comprimé d'AAS gastro-résistant.
 - c. un comprimé d'acétaminophène.
 - d. un comprimé d'AAS non gastro-résistant.
7. **Le rapport CT/C-HDL :**
 - a. est la cible principale des traitements hypolipémiants, le cholestérol LDL étant la seconde.
 - b. est lié à la sténose de l'artère coronaire.
 - c. est rarement mesuré dans le cadre de l'analyse du profil lipidique en laboratoire.
 - d. n'est pas considéré comme une cible clé dans les lignes directrices canadiennes sur le traitement du cholestérol.
8. **Un client présente des taux lipidiques de C-LDL et de triglycérides normaux, mais son taux de C-HDL doit être augmenté. On peut lui conseiller de consommer de l'alcool en quantité modérée. Vrai ou faux?**
 - a. Vrai
 - b. Faux

9. Un client présente un taux de C-LDL normal et un taux de TG élevé. Son rapport CT/C-HDL doit être réduit. Quel est le conseil le plus utile à lui donner?
- Augmenter sa consommation de sucres raffinés.
 - Diminuer la consommation d'acides gras oméga 3.
 - Consommer de l'alcool en quantité modérée.
 - Suivre un régime alimentaire strict, faire de l'exercice.
10. Un client présente une dyslipidémie mixte (taux de C-LDL et de TG élevés) et son taux de C-HDL est faible. Quel est le traitement d'association qui peut lui être le plus bénéfique?
- fibrate et niacine
 - statine et niacine
 - statine et AAS
 - fibrate et AAS
11. Un client présente un taux de C-LDL normal, un taux de C-HDL faible et un taux de TG un peu trop élevé. Augmenter la dose de statine peut aider à ramener son rapport CT/C-HDL à la valeur cible. Vrai ou faux?
- Vrai
 - Faux
12. Un client présente une légère hypertriglycéridémie et son rapport CT/C-HDL est élevé. Quelle dose d'huile de saumon peut aider à améliorer ces résultats?
- De 1 g à 3 g trois fois par jour
 - De 1 g à 3 g une fois par jour
 - De 10 g à 30 g trois fois par jour
 - De 10 g à 30 g une fois par jour
13. Son médecin traitant a conseillé à un client de faire plus d'exercice pour augmenter son taux de C-HDL. Quel est le programme conseillé?
- 60 minutes d'exercice vigoureux 4 à 7 jours par semaine
 - 30 à 60 minutes d'exercice modéré 4 à 7 jours par semaine
 - 60 minutes d'exercice vigoureux 3 jours par semaine
 - 20 minutes d'exercice normal 3 jours par semaine
14. De quel pourcentage d'amélioration des événements cardiovasculaires les personnes dont le C-HDL est faible et qui prennent 1200 mg de gemfibrozil peuvent-elles bénéficier?
- 38 %
 - 33 %
 - 22 %
 - 12 %
15. Un client souffre de coronaropathie, son taux de C-HDL est faible, son taux de C-LDL est normal et il prend quotidiennement de la simvastatine. Il a été démontré que des antioxydants comme les vitamines E et C ainsi que le bêta-carotène peuvent être bénéfiques pour ce type de patient. Vrai ou faux?
- Vrai
 - Faux
16. L'effet secondaire indésirable le plus courant de la niacine est :
- un engourdissement périphérique.
 - les bouffées congestives.
 - la somnolence.
 - la bouche sèche.
17. Quel est l'effet sur le C-HDL de l'ajout d'antioxydants à un traitement associant la simvastatine à faible dose (de 10 à 20 mg/jour) et la niacine à forte dose (de 2 à 4 g/jour)?
- Il renforce de façon significative l'élévation du taux de C-HDL.
 - Il renforce marginalement l'élévation du taux de C-HDL.
 - Il freine l'élévation du taux de C-HDL.
 - Aucun effet.
18. Lorsqu'un client présente un faible taux de C-HDL, le pharmacien peut lui donner des conseils sur :
- un mode de vie plus sain.
 - le taux de vitamine B.
 - la réduction de sa consommation quotidienne de protéines.
 - les techniques de relaxation.
19. Une préparation de niacine à libération prolongée peut être remplacée par une dose équivalente de niacine ou d'acide nicotinique à libération immédiate (cristalline). Vrai ou faux?
- Vrai
 - Faux
20. Lorsqu'on augmente progressivement la dose de niacine à libération prolongée, il est important que :
- le traitement commence à raison de 2000 mg par jour.
 - le patient prenne la niacine à libération prolongée l'estomac vide.
 - la dose n'augmente pas de plus de 500 mg toutes les quatre semaines.
 - les doses augmentent de 1000 mg par semaine.

COMITÉ DE RÉDACTION : Élévation du taux de cholestérol HDL : avantages et stratégies

À PROPOS DE L'AUTEUR

Rhonda Dorren a une vaste expérience à divers titres directement liés à la pratique de la pharmacie. Elle a reçu une formation dans les domaines de la phytothérapie, de l'herboristerie, des nutraceutiques, des suppléments alimentaires, de l'homéopathie, de l'homotoxicologie et de la médecine fonctionnelle, et elle en a une longue expérience pratique. Elle a rédigé et publié de nombreux articles et de multiples cours de formation continue à l'intention des médecins et des pharmaciens.

RÉVISION

Toutes les leçons sont révisées par des pharmaciens pour assurer la précision, l'intégralité et la pertinence du contenu conformément à l'exercice actuel de la pharmacie.

GESTIONNAIRE DE PROJETS

Sheila McGovern, Toronto (Ontario)

Cette information est publiée par Les Éditions Rogers Limitée, One Mount Pleasant Rd., Toronto, (Ontario) M4Y 2Y5. Tél. : 416-764-2000. Télécopieur : 416-764-3931.

Ce document ne peut être reproduit, en tout ou en partie, sans l'autorisation écrite de l'éditeur. ©2008



Pour répondre en ligne à cette leçon de formation continue

Si vous avez déjà ouvert une session dans notre programme de FC en ligne, veuillez revenir à la page «Leçons disponibles en ligne» et cliquez sur «Lien vers les questions» correspondant à cette leçon de FC.

Si vous n'avez pas encore ouvert une session, mais que vous êtes inscrit à notre programme de FC en ligne, veuillez cliquer ici :

<http://ce.pharmacygateway.com/Pharmacie/login/index.asp>

Si vous ne vous êtes pas encore inscrit à notre programme de FC en ligne et si vous désirez répondre aux questions en ligne, veuillez cliquer ici :

<http://ce.pharmacygateway.com/Pharmacie/login/adduser.asp>

Pour toute question, veuillez communiquer avec :

Mayra Ramos

Formation continue de *Pharmacy Practice*, de *Pharmacy Post*, des FC de Novopharm, d'autres FC approuvées par le CCEPP, de Tech Talk (anglais) ou Coin Technipharm (français).

Fax : (416) 764-3937

Courriel : mayra.ramos@rci.rogers.com

Francine Beauchamp

Formation continue pour *Québec Pharmacie* et *L'actualité pharmaceutique*

Fax : (514) 843-2183

Courriel : francine.beauchamp@rci.rogers.com