

Université de MOSTAGANEM

Faculté de médecine

Module de biochimie

# Exploration d'une dyslipidémie

## Plan du cours:

Introduction

I. Rappels métabolique

II. Régulation du métabolisme lipidique

III. Exploration d'une dyslipidémie

IV. Pathologie du métabolisme lipidique

    Dyslipidémie primaire

    Dyslipidémie secondaire

V. Prise en charge diététique et thérapeutique des dyslipidémies

VI. Athérosclérose

## INTRODUCTION :

Les principaux lipides du plasma sont les acides gras, les triglycérides, le cholestérol et les phospholipides.

Des concentrations plasmatiques élevées en lipides, particulièrement en cholestérol sont associées par un lien de causalité à la pathogenèse de l'athérosclérose, le processus responsable de la majorité des maladies cardiovasculaires (maladies coronariennes, vasculocérébrales et vasculaires périphériques)

## I. Rappels métabolique:

Les lipides, molécules insolubles dans l'eau, sont transportés dans le sang sous forme de lipoprotéines

Il en existe cinq classes:

CM: lipides exogènes TG++++

VLDL: lipides endogènes produit par le foie

LDL: voie d'apport du cholestérol

HDL: voie de retour du cholestérol

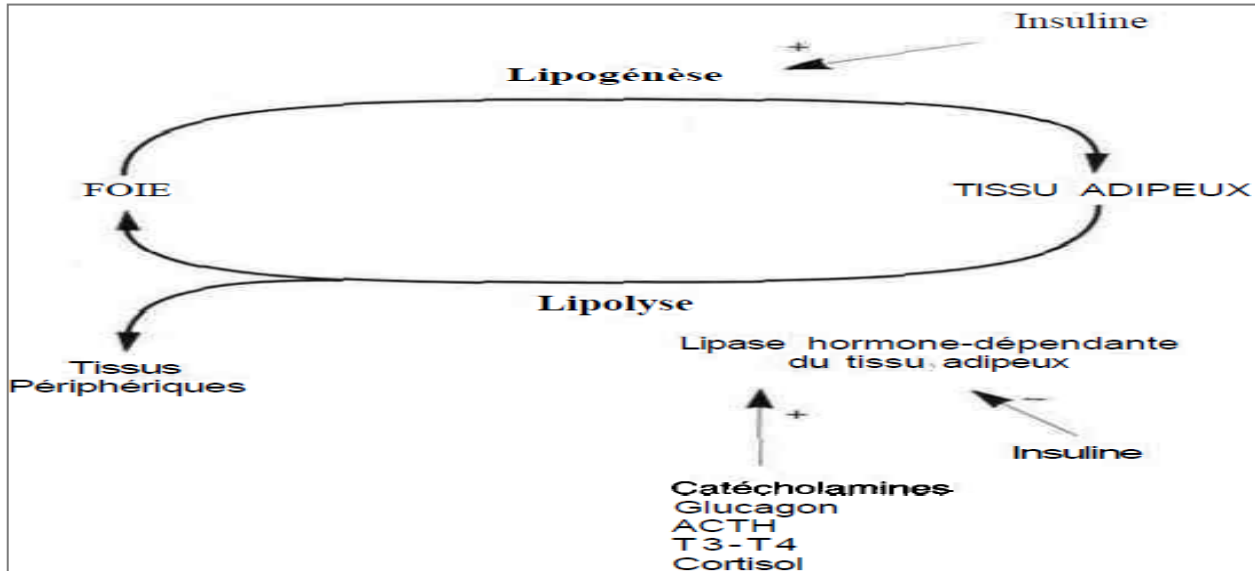
En plus d'une lipoprotéine particulière: Lp(a)

## II. Régulation du métabolisme:

Principalement hormonale, elle porte sur le métabolisme des TG dont l'importance énergétique est fondamentale

Lipogénèse (synthèse des TG) et lipolyse (catabolisme des TG) sont régulées de manière inverse, quand l'une est activée l'autre doit être freinée

L'insuline, principale hormone anabolisante, joue un rôle clé dans cette régulation



## III. Exploration du métabolisme lipidique:

### Quand pratiquer un bilan lipidique?

#### ➤ À titre de dépistage chez sujet à risque

##### 1. Chez l'adulte

- Age: Homme >50 ans, Femme >60 ans, ou ménopausée
- Antécédent Familial de Dyslipidémie ou de Maladie Cardiovasculaire
- Tabagisme actif ou arrêt <3 ans
- Surpoids ou Obésité
- Hypertension Artérielle
- Diabète Sucré

##### 2. Chez l'enfant (>2ans): avec antécédent familial ou facteur de risque

3. Avant certaines prescription médicamenteuse: corticoïdes, contraceptif, rétinoides

##### 4. Patient dont l'aspect du sérum est lipémique

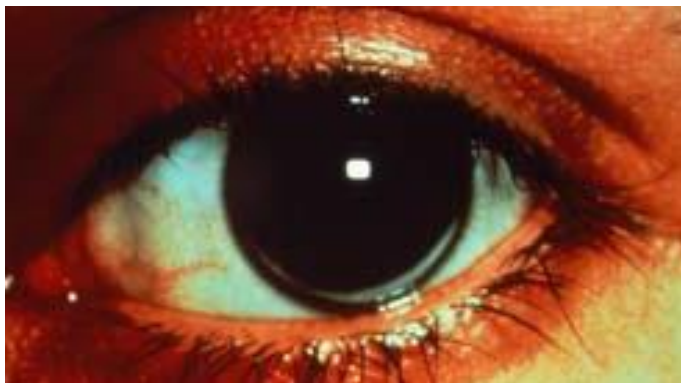
➤ Devant un signe d'appel:  
Dépôts lipidiques extravasculaires:



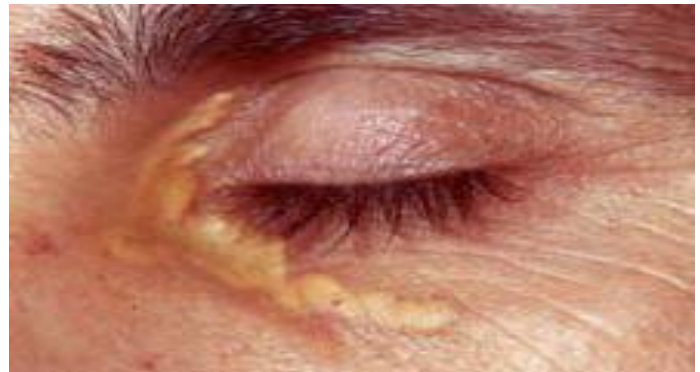
Xanthomes des extenseurs des doigts



Xanthomes des tendons d'Achille



Arc cornéen



Xanthélasmas

Ou, une maladies métaboliques générales, maladies cardiovasculaires

### **Le Bilan Lipidique:**

Il comprend:

Le bilan de première intention: pour explorer une anomalie lipidique

Le bilan orienté: utilisé pour:

- une confirmation diagnostique
- pour une surveillance de traitement
- après la découverte d'une maladie susceptible d'entraîner une hyperlipémie

### **1. Les Conditions de Prélèvements**

-Après un Jeûne Strict de 12 h (+++)

-Le patient doit conserver son alimentation habituelle dans les deux semaines qui précèdent l'analyse.

-Pas de prise d'alcool la veille du Prélèvement (↑TG)

- En dehors d'un épisode infectieux ou inflammatoire aigu
- Le bilan sera répété en cas d'anomalie à 1 mois d'intervalle.

## 2/ Bilan de première intention :

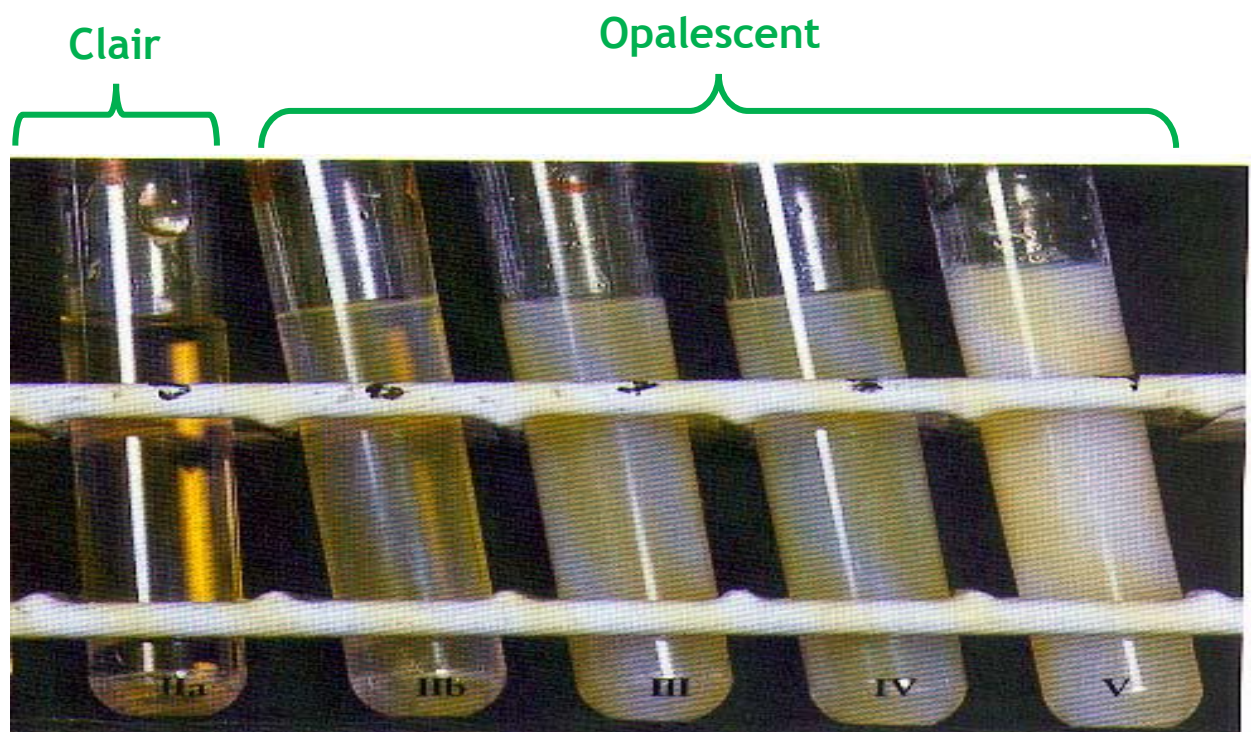
- L'aspect du sérum à jeun
- Dosages des triglycérides, du cholestérol total, du cholestérol HDL, calcul ou dosage direct du LDL cholestérol.

### Aspect du sérum

Après un jeûne de **12 heures**, le sérum doit être **clair**, c'est-à-dire avec un faible taux de VLDL et sans chylomicron.

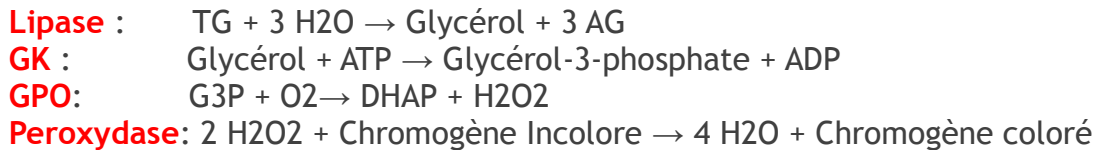
S'il est **opalescent**, il y a un excès de VLDL ; s'il est **lactescent**, des chylomicrons sont présents.

Pour contrôler la présence effective de chylomicrons, le sérum est conservé **24 heures** à + 4 °C et les chylomicrons forment alors une **crème** à la surface du sérum (**test de crémage**).



### Dosage des triglycérides:

Elles reposent sur le dosage enzymatique du glycérol libéré après hydrolyse des triglycérides par la lipase.

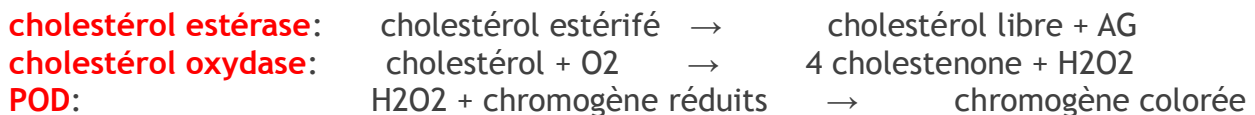


L'intensité de la coloration lue à 505 nm est proportionnel à la concentration de TG dans l'échantillon.

**NB.** En cas d'hypertriglycéridémie franche, s'assurer que le sérum ou plasma est opalescent : dans le cas contraire, il s'agirait d'une hyperglycérolémie sans conséquence clinique connue, et non d'une hypertriglycéridémie.

## Dosage du cholestérol

Méthodes enzymatiques utilise la **cholestérol oxydase**



## Dosage du cholestérol HDL

-Il s'effectue après précipitation sélective des LDL et VLDL avec un complexe planions-cation ou avec l'acide phosphotungstique en présence de cations bivalents.

Le cholestérol HDL est dosé par technique enzymatique sur le surnageant résultant de la centrifugation du précipité (méthode de référence).

Les TG interfèrent sur cette précipitation à partir de 4 mmol/l.

- Des dosages directs du cholestérol HDL sont actuellement proposés, le principe est  
 -de bloquer les autres lipoprotéines avec des anticorps anti apo B  
 -ou d'utiliser un détergent qui ne solubilise que les HDL  
 puis le dosage du cholestérol HDL est effectué par méthode enzymatique

## Évaluation du cholestérol des LDL

La précipitation sélective des LDL étant difficile à pratiquer, celui est calculé:

### La formule de Friedewald

-Pour des concentrations exprimées en g/l :

$$\text{Chol. LDL} = \text{Chol. Total} - (\text{Chol. HDL} + \text{TG}/5).$$

Les TG doivent être inférieurs à 4 mmol/l (3,5 g/l).

Si les triglycérides sont supérieurs à 4 mmol/l (3,5 g/l) le cholestérol LDL peut être calculé par **la formule de Planella** :

$$\text{Chol. LDL (mmol/l)} = 0,41 \text{ CT (mmol/l)} - 0,32 \text{ TG (mmol/l)} + 1,7 \text{ apo B(g/l)} - 0,27.$$

### Bilan lipidique normal

Chez un patient sans facteur de risque, le bilan lipidique suivant sera considéré comme normal :

- Triglycérides < 1,50 g/l (1,7 mmol/l)
- Cholestérol total
- LDL- cholestérol < 1,60 g/l (4,1 mmol/l)
- HDL-cholestérol > 0,40 g/l (1 mmol/l)

Il n'est pas justifié de répéter le bilan, sauf en cas d'apparition d'un facteur de risque cardiovasculaire.

### 3/Bilan lipidique orienté:

Ce bilan comprend en plus du bilan systématique:

- une électrophorèse des lipoprotéines,
- un dosage de l'apo B et de l'apo A1
- éventuellement le dosage des Lp(a).

### Électrophorèse des lipoprotéines

C'est un examen de deuxième intention

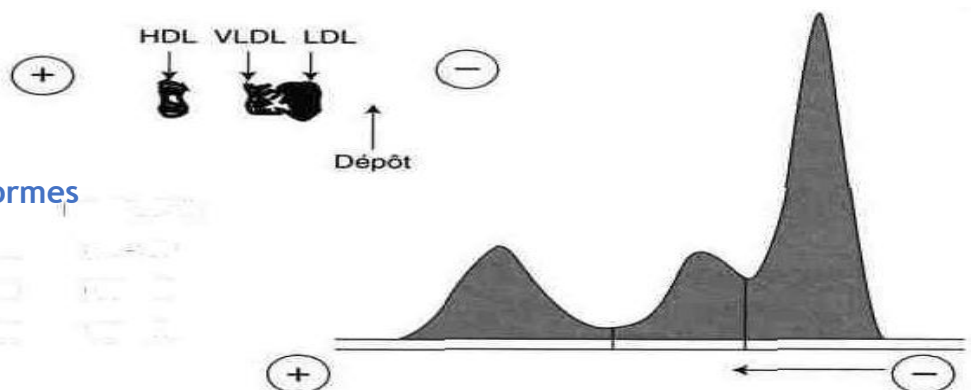
En cas de sérums troubles avec hypertriglycéridémie ou hyperlipémie mixte.

Il permet de visualiser qualitativement :

- une surcharge en chylomicrons au point de dépôt,
- une augmentation des VLDL et/ou des LDL,
- la présence d'IDL ou de Lp(a),
- une diminution relative des HDL.

Il faut le pratiquer sur sérum frais

|      | %    | Normes |
|------|------|--------|
| LDL  | 57,4 | 45-60  |
| VLDL | 17,1 | 5-18   |
| HDL  | 25,5 | 10-45  |



### **Dosage des apoprotéines A1 et B**

Peuvent être dosées par des techniques immunologiques avec antisérums spécifiques. Les autres apoprotéines utiles pour un diagnostic, apo CII et apo E, sont aussi évaluées avec leur anticorps correspondant par techniques immunologiques.

### **Dosage de la Lp (a)**

Ce dosage est également effectué selon les techniques classiques immunologiques. Il faut éviter la congélation des sérums et travailler sur sérums frais  
Taux normaux < 0,30 g/l.

### **Indice d'athérogénicité:**

CT/ HDLc < 4,9 chez l'homme  
< 4,2 chez la femme

LDLc /HDLc <3,55 chez l'homme  
< 3,22

ApoB/ ApoA1 <1,5

## **IV. Pathologie du métabolisme lipidique:**

Il existe plusieurs maladies héréditaires rares associées, entre autres, à une accumulation tissulaire des lipides, et d'autres caractérisées par une diminution de concentrations plasmatiques de certaines lipoprotéines.

Cependant, les plus fréquentes sont de loin les hyperlipidémies qui peuvent être primaires (génétiques) ou secondaires (acquises).

Les hyperlipidémies sont habituellement classées, selon les recommandations de l'OMS, sur la base des travaux de Fredrickson.

Il s'agit d'une classification phénotypique basée sur l'observation des anomalies du métabolisme des lipoprotéines (Aspect du sérum, CT + TG, Lipoprotéinogramme, Ultracentrifugation)

| Classe                    | Types | Sérums                | Lp augmentée | Autres Lp                  |
|---------------------------|-------|-----------------------|--------------|----------------------------|
| Hypercholestérolémie pure | II a  | Clair                 | LDL          | Nle                        |
| Hypertriglycéridémie      | I     | Lactescent            | CM           | Toutes ↓                   |
|                           | IV    | Opalescent/lactescent | VLDL, IDL    | HDL Nle<br>ou ↓ LDL<br>Nle |
|                           | V     | Lactescent            | VLDL et CM   | HDL ↓ LDL ↓                |
| Hyperlipidémies mixtes    | II b  | Limpide/opalescent    | VLDL+ LDL    | HDL Nle<br>ou ↓            |
|                           | III   | Opalescent            | IDL          | LDL ↓ ,<br>HDL ↓           |

## Les hyperlipidémies:

### A/ Les hyper lipidémie laire:

#### 1/Hypercholestérolémie familiale :

- Type **IIa** selon la classification de Fredrickson
- Transmission Autosomique dominante (**TAD**) présente dès l'enfance
- Déficit de la captation et du catabolisme des LDL (R-LDL, APO B100)
- **Très athérogène**

#### Conséquences:

Xanthomes tendineux, arc cornéens chez l'adulte >20ans

Risque de maladie coronaire dès l'enfance

CT: 3-5 g/L      LDL cholestérol > 2,2 g/l

#### 2/ Dys B lipoprotéinémie familiale:

**Type III** selon la classification de Frederickson

Transmission autosomique récessive (**TAR**), mais d'autre facteur environnementaux peuvent intervenir: diabète, obésité ...etc.



Présence d'**IDL** et de remnants en excès

**Très athérogène**

**Conséquences:**

Dépôts lipidique au niveau des plis palmaire, xanthomes rougeâtres

CT: 3-5g/l TG: 4-8g/l

À l'électrophorèse bande continue entre B et pré B: « **broad B** »

**3/ Hyperchylomicronémie familiale:**

- **Type I**

- **TAR**

- Déficit congénital en **LPL** ou en **Apo CII** avec diminution de la clairance des CM

- **Non athérogène**

**Conséquences:**

TG > 10 g/l

Dès l'enfance xanthomes éruptifs

Douleurs abdominales

Accès de **pancréatite**

Régime pauvre en lipides à vie

**4/ Hyper TG émie familiale:**

- **Type IV**

- Augmentation de la synthèse des **VLDL** par un mécanisme incertains

- **Athérogène**

**Conséquences:**

TG < 4,5 g/l sauf si exacerbé par l'obésité, le diabète ou la prise d'alcool

Peut évoluer en type V

**5/ Hyperlipidémie combinée familiale:**

- **Type IIb**

- Perturbation combinée du métabolisme des **LDL et des VLDL**: déficit partiel en LPL, augmentation de la synthèse de l'apo B?????

- Athérogène

**Conséquences:**

Parfois xanthélasmas

Souvent associées au surpoids, au diabète, parfois à l'HTA

## B/ Hyperlipidémie Ilaire

**Diabète sucré:** type IV :

Diminution de l'insuline → lipolyse non freiné → synthèse des VLDL  
Diminution de l'activité de LPL

**Obésité:** type IV par insulino-résistance

**Cholestase:** type IIa ou IIb:

-Activité de LCAT diminué par présence de sels biliaires dans le sang

-Présence de la lipoX

**IRC:** IV apoCIII inhibitrice de la LPL

**Syndrome néphrotique:** IV ou IIb fuite d'albumine → excès d'ag → synthèse des VLDL

**Hypothyroïdie:** IIa diminution du catabolisme du cholestérol et LDL

**Hyperthyroïdie:** associé à une hypocholestérolémie

## Les hypolipidémies:

**Abétalipoprotéïnémie:** défaut de synthèse de l'apoB → absence de CM, VLDL, LDL

Conséquences : malabsorption des graisses, rétinite pigmentaire, neuropathie avec ataxie

**Maladie de tangier:** analphalipoprotéïnémie à transmission autosomique récessive

Déficit en Apo AI → déficit en HDL

Transport réverse du cholestérol n'est plus effectué, celui se dépose dans les différents tissus

### Hypolipidémies secondaires :

- Hyperthyroïdie : avec hypocholestérolémie.
- Insuffisance hépatique avec hypocholestérolémie
- Dénutrition, régime végétarien : cholestérol et TG bas

## V. Prise en charge diététique et thérapeutique des dyslipidémies :

### Les recommandations 2005 sur la prise en charge des dyslipidémies

Tous les patients qui ont:

- soit une augmentation des triglycérides (>1,50 g/l)
- soit une augmentation du LDL-c (supérieur à 1,60 g/l)
- soit un facteur de risque cardiovasculaire

Doivent recevoir des recommandations diététiques adaptées.

### Prévention:

Arrêt du Tabac et Alcool

Faire de l'Activité physique

Réduction pondérale

Diététique :

Réduire les lipides 30% apport énergétique total

Réduire graisses saturées

Fruits & légumes comme anti- oxydants

Réduction sel

### L'ALIMENTATION :

Consommer des phytostérols (fruits, céréales...) ils inhibent l'absorption intestinale du cholestérol

Réduire les AG polyinsaturés «trans» (margarine) qui augmentent l'oxydation des LDL, augmentent la Lp (a), diminuent l'activité des récepteurs LDL

Réduire les AG saturés (graisses «animales», beurre) qui augmentent le taux des LDL

Consommer des AG mono-insaturés (huile d'olive) qui diminuent l'oxydation des LDL

Consommer les AG polyinsaturés oméga-3 (huiles végétales de colza, noix ,poisson) et oméga-6 (huile de tournesol, d'arachide..) qui diminuent le taux des LDL

### Traitement médicamenteux

Les principales classes d'hypolipémiants indiquées dans la prise en charge des différentes dyslipidémies sont :

Statines

Fibrates

Résines

➤ **Les statines ou inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase :**

Diminuent la synthèse du cholestérol

Inhibent spécifiquement et de façon réversible l'activité de l'HMG-CoA réductase

Stimule les récepteurs hépatiques des LDL, entraînant une diminution du LDL cholestérol circulant.

Exemple: la simvastatine

➤ **Les fibrates**

Diminuent la synthèse hépatique des lipoprotéines riches en triglycérides et augmentent leur catabolisme.

Augmentent la lipolyse (diminuent les triglycérides)

↑ la LPL

↓ les triglycérides et les VLDL dans le plasma

↓ la synthèse hépatiques des apoC-III

↑ l'apoA-I et l'apoA-II

↑ les HDL-C

Exemple: fénofibrate

➤ **Les résines échangeuses d'ions:**

Diminuent l'absorption intestinale des acides biliaires et du cholestérol alimentaire, Stimulent les récepteurs hépatiques des LDL.

Diminuent le taux de cholestérol total ainsi que celui du LDLcholestérol.

Exemple : La cholestyramine

**Surveillance d'un traitement hypolipémiant**

1 à 3 mois après mise sous traitement :

Faire un Bilan lipidique + apprécier l'efficacité et la tolérance (effets 2ndaires)

Si Patient stabilisé : contrôle 1à2 fois/an

Vérifier transaminases et CPK a la recherche d'une rhabdomyolyse

**VI. Athérosclérose :**

**Définition : (OMS)**

« Association de remaniements de l'intima des artères de gros et de moyens calibre consistant en une accumulation focale de lipides, glucides complexes, de sang et de dépôts calcaire, avec remaniement de la média »

**Facteurs de risques :**

- **Modifiables** : tabagisme, sédentarité, obésité...etc.
- **Non modifiables** : âge, antécédents...etc.

## Stades de formation de la plaque d'athérome :

La formation de la plaque s'échelonne sur de nombreuses années, on peut considérer stades évolutifs :



**Initiation : macrophages spumeux dans l'intima**

**Strie Lipidique : dépôts lipidiques extracellulaires**

**Plaque jeune : athérome intimal**

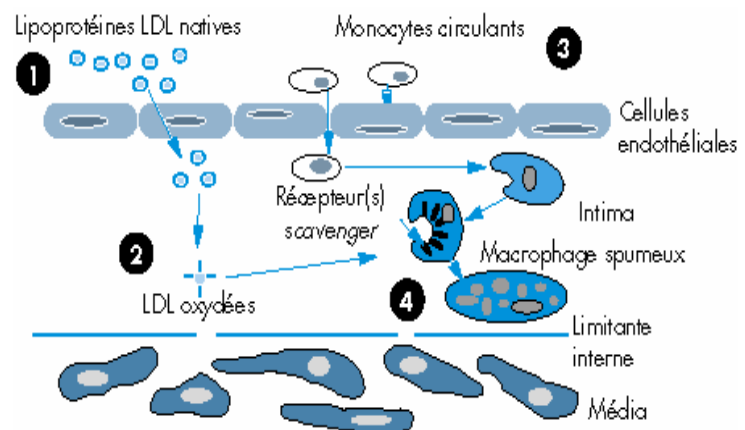
**Plaque d'athérome fibro-lipidique**

**Plaque sténosante, calcifiée**

**Plaque compliquée: présence d'un thrombus**

### Formation de la strie lipidique :

- 1 - Pénétration et accumulation des LDL dans l'intima
- 2 - Oxydation des LDL
- 3 - Recrutement et diapédèse des monocytes-macrophages.
- 4 - Captation des LDL oxydées par les macrophages par l'intermédiaire des récepteurs scavenger et transformation des macrophages en cellules spumeuses



### **Phénomène inflammatoire :**

Destruction des cellules endothéliales

Accumulation de lymphocytes T et de macrophage

Modification de la perméabilité endothéliale → recrutement des plaquettes → caillot

### **Cœur lipidique et cap**

Les lipides se regroupent et forment un centre graisseux

Les cellules se regroupent autour du cœur et forme une armature fibreuse : « cap »

### **Plaque compliquée :**

Processus se poursuit et s'étend longitudinalement surtout la circonférence du vaisseau