

Université Mentouri - Faculté de médecine de Constantine

Module d'Endocrinologie - Diabétologie

Cours : **Dyslipidémies**

Dr S.Bensalem

Objectifs du cours :

- 1- Identifier les dyslipidémies primaires et secondaires.
- 2- Interpréter un bilan lipidique.
- 3- Décrire les principes de prise en charge.
- 4- Définir les objectifs thérapeutiques selon le risque cardio-vasculaire.

I. INTRODUCTION

Les dyslipidémies sont des désordres du métabolisme des lipoprotéines.

Elles se traduisent **biologiquement par élévation du LDL-cholestérol et des triglycérides et/ou une baisse du HDL- cholestérol.**

La prévalence dépend du groupe de patients concerné. Elle peut atteindre 88% des patients âgés de plus de 55 ans avec maladie cardiovasculaire symptomatique.

On estime que les dyslipidémies touchent près de 45% des sujets asymptomatiques.

Les dyslipidémies sont **graves** car elles constituent avec l'HTA, le diabète et le tabagisme, un facteur de risque majeur pour les maladies cardio-vasculaires.

On distingue: - Les dyslipidémies **primitives**, la plupart d'origine génétique, mais les facteurs nutritionnels et d'environnement influent sur leur révélation.

- D'autres sont **secondaires** à certaines maladies ou à des médicaments. Elles régressent avec le traitement de l'affection causale.

L'évaluation initiale et la prise en charge d'une dyslipidémie dépend du **risque cardio- vasculaire du patient** qui doit prendre en compte tous les facteurs.

II. Définitions :

-Lipides : famille hétérogène de molécules hydrophobes, insolubles dans les milieux biologiques aqueux.

-Principaux lipides du plasma : Cholestérol, triglycérides, phospholipides, AG.

-Sont véhiculés au sein d'édifices macromoléculaires complexes : les lipoprotéines.

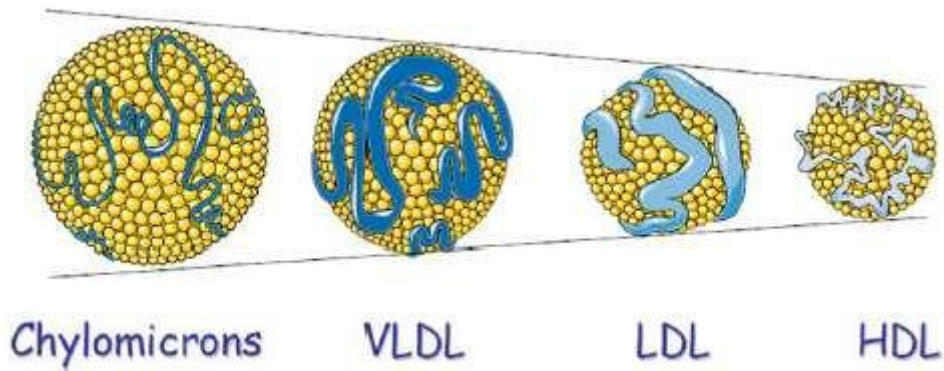
-Les Lp subissent des remaniements constants durant leur transit dans l'espace intravasculaire

Apoprotéine + lipide = lipoprotéine

➤ Les principaux lipides plasmatiques :

Cholestérol	<ul style="list-style-type: none">• 1/3 libre + 2/3 estérifié (AG en position 3)• Utilisé par les cellules pour la synthèse de leurs membranes• Synthèse des hormones stéroïdes : vit D• Valeur normale : 1.5-2g/l
Triglycérides	<ul style="list-style-type: none">• Glycérol + 3AG en position 1, 2, 3 (diglycéride (1,2), mono glycéride (1))• Rôle : substrat énergétique• Valeur normale : 0.5-1.5 g/l
Phospholipides	<ul style="list-style-type: none">• Glycérol + AG + groupement phosphate (exemple : licithine)• Composante des structures membranaires des cellules• Valeur normale : 1.5-2.8
Acides gras libres	<ul style="list-style-type: none">• Importante forme d'énergie• AG saturé : toutes les liaisons entre les carbones sont simple (pas de liaison double)• AG monoinsaturé : contient une liaison double (C=C)• AG polyinsaturé : plusieurs liaisons doublesValeur normale : 0.11-0.23g/l

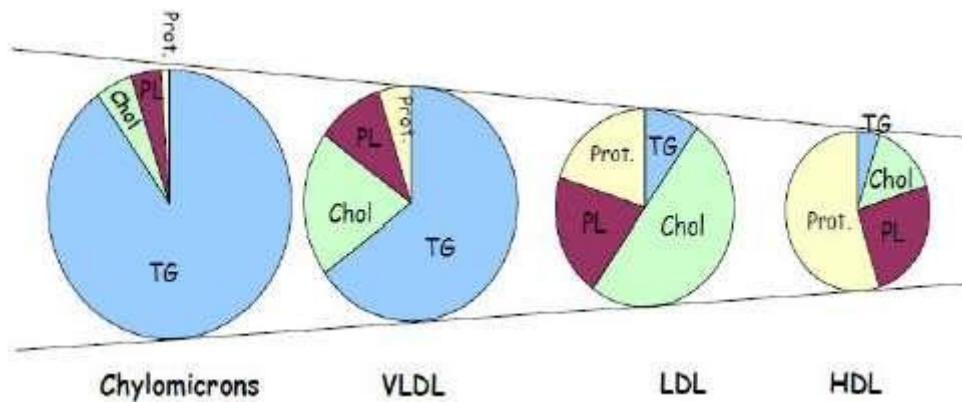
➤ Classement selon la taille :



➤ Classement selon la densité : Du moins dense au plus dense on a :

- Les chylomicrons dont la densité est plus faible que celle du plasma
- Les lipoprotéines de très basse densité (VLDL)
- Les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL)
- Les lipoprotéines de basse densité (LDL)
- Les lipoprotéines de haute densité (HDL)

➤ Classement selon la composition des lipoprotéines :



➤ Rôles des lipoprotéines :

Les chylomicrons : transportent les triglycérides exogènes apportés par l'alimentation.	Les VLDL : transportent les triglycérides endogènes synthétisés par l'organisme.
Les LDL : transportent le cholestérol du foie vers les cellules périphériques. Le cholestérol-LDL a tendance à s'accumuler dans la paroi artérielle et à s'oxyder (athérosclérose).	Les HDL : transportent le cholestérol de la périphérie vers le foie où il est dégradé « épuration du cholestérol »
Les IDL : produit de la dégradation des VLDL.	

III. Modalités de réalisation du bilan lipidique :

-Le bilan lipidique doit être fait après 12 heures de jeûne. Si valeurs anormales confirmation indispensable.

-Méthodes de dosage : standardisées, évaluées et régulièrement contrôlées.

-Bilan de 1^{ère} intention : EAL : Exploration d'une Anomalie Lipidique : CT + TG + C-HDL + C-LDL.
Le C-LDL est calculé par la formule de Friedewald si TG < 4g/l (4,6 mmol/l).

-**Formule de Friedewald** : Permet de calculer le C-LDL :

- En g/l: $C-LDL = CT - TG/5 - C-HDL$
- En mmol/l : $C-LDL = CT - TG/2,2 - C-HDL$
- Limites : non applicable si : TG > 4 g/l (4,6 mmol/l)

On peut également avoir recours au non HDL-cholestérol :

- Non HDL-cholestérol = Cholestérol total - HDL-cholestérol = LDL-cholestérol + 0,3 g/l
- Soit LDL-cholestérol = non HDL-cholestérol - 0,3 g/l.

Les valeurs normales

-Cholestérol total (libre et estérifié) < 2g/l (5,2 mmol/l).

-HDL-c > à 0,4 g/l (1mmol/l) chez l'homme et > 0,5g/l (1,3 mmol/l) chez la femme.

-Triglycérides < 1,5 g/l (1,7 mmol/l).

-Le taux de LDL-cholestérol dépend du risque vasculaire. Pour le risque vasculaire le plus faible, le taux de LDL-cholestérol normal est de 1,9 g/l (4,9 mmol/l).

IV. DIAGNOSTIC POSITIF :

A. Circonstances de découverte : *le plus souvent lors d'un dépistage systématique ou ciblé (orienté).*

Le dépistage doit inclure les hommes de plus de 40 ans et les femmes de plus de 50 ans Selon l'ESC 2016, le dépistage est indiqué au-delà de 2 ans chez toute personne présentant :

- des antécédents familiaux de dyslipidémie et d'accidents vasculaires précoces
- une maladie cardio-vasculaire avérée
- la présence d'autres facteurs de risque vasculaire : obésité, HTA, tabac, diabète de type 2
- maladie inflammatoire chronique
- maladie rénale chronique.

En présence de ces facteurs le dépistage doit être précoce incluant les enfants. La recherche d'une anomalie lipidique n'est pas justifiée chez les personnes de plus de 80 ans en prévention primaire (n'ayant jamais eu de problèmes cardiovasculaires).

Surveillance : si le bilan est normal et que le sujet est dans une situation stable (pas de changement des habitudes alimentaires ou de prise de poids ou de prescription médicamenteuse spécifique ou d'événement cardiovasculaire...), le bilan lipidique sera reconstrôlé **tous les 5 ans**.

➤ Diagnostic des hyperlipoprotéïnémies :

Analyse des ATCD familiaux

Interrogatoire à la recherche de symptômes

Examen clinique

Bilan biologique

Recherche d'une affection ou d'un traitement connus pour entraîner une hyperlipidémie

➤ Si + , on parle d'hyperlipidémie secondaire.

- Si -, il s'agit d'une hyperlipidémie primitive due à une ou plusieurs anomalies génétiques favorisée par des facteurs d'environnement

B. Manifestations cliniques

1. Signes non spécifiques : L'hyperlipidémie est en général asymptomatique. On recherche principalement les manifestations résultant de complications de l'athérosclérose :

* interrogatoire : angine de poitrine, claudication intermittente

* examen physique : souffles vasculaires carotidien ou fémoral, diminution des pouls périphériques, signes d'ischémie à l'ECG...

2. Syndromes spécifiques :

a) Syndrome d'hypercholestérolémie :

- Le gérontoxon (arc cornéen) et le xanthélasma (dépôt lipidique au niveau de l'angle interne de la paupière supérieure) peuvent s'observer dans toutes les variétés étiologiques d'hypercholestérolémie, mais également en l'absence de troubles lipidiques. *Ils ne sont de bonne valeur diagnostique qu'avant 40 ans.*

- Les xanthomes tendineux (tendons d'Achille, tendons extenseurs des doigts) et les xanthomes tubéreux juxta articulaires, en relief (genoux, coudes, doigts) : sont l'apanage des hypercholestérolémies familiales.

- Les xanthomes plans (papules molles de couleur jaune-orangée siégeant préférentiellement aux mains et aux fesses) ne s'observent que dans les formes homozygotes, la localisation intercommissurale entre les espaces interdigitaux étant très évocatrice.

b) Le syndrome d'hypertriglycéridémie :

- Douleurs abdominales post- prandiales.

- Xanthomes éruptifs : vésicules de petite taille, jaune vif, non inflammatoires, non douloureuses, non prurigineuses, sur le thorax, les flancs, la face antérieure des genoux, la face postérieure des coudes et des fesses.

-Stéatose hépatique non alcoolique (NASH).

- Splénomégalie.

3. Complications :

- de l'hypercholestérolémie : complications cardio-vasculaires touchant surtout les coronaires (infarctus du myocarde), mais également tous les territoires vasculaires, d'autant plus précoces et graves que le LDL-cholestérol est plus élevé.

- de l'hypertriglycéridémie : risque de pancréatite aiguë récidivante, diabète de type 2.

c. Classification des hyperlipoprotéïnémies :

Classer une hyperlipidémie, c'est apprécier le taux de :

-Cholestérol

-Triglycérides

➤ Classification de Fredrickson – OMS :

C'est la plus utilisée. C'est une classification phénotypique, basée sur les lipoprotéines selon leur densité déterminées par les taux de cholestérol et triglycérides, l'aspect du sérum à jeun et après décantation. Elle distingue :

Type I : Hypertriglycéridémie exogène (hyperchylomicronémie familiale).

Type IIa : Hypercholestérolémie pure (LDL cholestérol).

Type IIb : Hyperlipoprotéïnémie combinée (LDL et VLDL).

Type III : Dys-βlipoprotéïnémie (IDL).

Type IV : Hypertriglycéridémie endogène (VLDL).

Type V : Hypertriglycéridémie mixte (chylomicrons et VLDL).

1. Hypercholestérolémies pures (type IIa de Fredrickson)

Un défaut moléculaire dans la voie du LDL-R (récepteur) est responsable d'une diminution du

catabolisme du LDL-c et donc d'une élévation isolée du LDL-c plasmatique.

02 formes de transmission génétique :

- La forme monogénique : hypercholestérolémie familiale à transmission autosomique dominante par mutation des gènes codant pour le LDL-R, ou son ligand (l'apoB).
- La forme polygénique : révélée par les erreurs diététiques, est la plus fréquente.

2. Hypertriglycéridémies prédominantes :

Elles regroupent les types I, IV et V de Frederickson

Le type I : hypertriglycéridémie exogène dépendante des graisses avec hyperchylomicronémie exclusive. Rare, découverte dans l'enfance transmise selon un mode autosomique récessif.

Le type IV : est défini par une élévation endogène des VLDL

-10% des cas : forme familiale autosomique dominante.

-Souvent : forme glucido-alcool-phléthoro dépendante.

Le type V : élévation des CM et des VLDL, associe les caractéristiques des types I et IV.

3. Dyslipidémies mixtes :

Le cholestérol et les triglycérides sont augmentés. Elles regroupent les types IIb et III de Fredrickson.

Le type IIb est une dyslipidémie fréquente Cette affection à haut risque cardiovasculaire est très dépendante des mesures diététiques.

Le type III correspond à une mutation du gène codant pour l'apoE de transmission autosomique récessive pour la forme classique, se traduisant par l'accumulation d'IDL dans le plasma.

V. Hyperlipidémies secondaires :

-Dépistage impératif

-Médicaments pris et examen clinique soigneux

-Justifie bilan initial : TSH, créatininémie, transaminases

-Catégories : autres pathologies, médicaments, physiologique (grossesse).

Hypercholestérolémies

- Hypothyroïdie
- Cholestase
- Iatrogénicité : ciclosporine, rétinoïdes

Hyperlipidémies mixtes

- Syndrome néphrotique
- Hypercorticisme
- Iatrogénicité : corticoïdes, estroprogestatifs

Hypertriglycéridémie

- Insuffisance rénale chronique (clairance créatinine < 45 mL/min)
- Alcoolisme
- Syndrome métabolique et diabète de type 2
- Iatrogénicité : antirétroviraux, thiazidiques

VI. Prise en charge des dyslipidémies :

1/ EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL :

-Dénombrement des facteurs de risque : simple addition du nombre de FDR présents chez le patient : adaptée à la pratique quotidienne.

-Equations de risque.

➤ FACTEURS DE RISQUE :

-**Age** : homme de 50ans ou plus, femme de 60 ans ou plus.

-ATCD familiaux de maladie coronaire précoce :

- IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
- HTA permanente traitée ou non
- Diabète de type 2 traité ou non
- C-HDL < 0,40 g/l (1,0 mmol / l) quel que soit le sexe.

➤ **FACTEUR PROTECTEUR :**

-C-HDL \geq 0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque. Chaque réduction du taux de C-LDL de 1,0 mmol/L est associée à une réduction de 20% à 25% du risque relatif.

2/ LE TRAITEMENT DIÉTÉTIQUE : 04 catégories de mesures :

- 1) Limitation de l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale), au profit des acides gras mono (olive, noix, colza) ou poly-insaturés (tournesol, maïs) ;
- 2) Augmentation de la consommation en acides gras poly-insaturés oméga 3 (poissons) ;
- 3) Augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers ;
- 4) Limitation du cholestérol alimentaire, voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux.

A ces recommandations, s'ajoute la nécessité de contrôler le poids et de corriger une sédentarité excessive.

-En cas d'hypercholestérolémie, un apport limité en cholestérol exogène (< 300 mg/j) : jaunes d'œuf, beurre, abats ;

-En cas d'hypertriglycéridémie, une réduction de la consommation d'alcool et de glucides simples (en particulier le fructose) ;

-De façon plus générale, une alimentation riche en fibres et en vitamines antioxydantes (fruits et légumes).

3/ LES MÉDICAMENTS HYPOLIPIDÉMIANTS :

- **Statines** : -Réduisent le taux de C-LDL.-Augmentent aussi le taux de HDL.- Réduisent celui des triglycérides.
- **Inhibiteurs des acides biliaires** : ex. cholestyramine, Réduisent le taux de LDL de 10 à 15%
- **Inhibiteurs de l'absorption du cholestérol** : ex. ézétimibe Abaissent celui de LDL de 20 %
- **Fibrates** : Permettent de réduire le taux de triglycérides, et de prévenir la pancréatite chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie (> 10 mmol/L). Augmentent le taux de HDL de 5 à 10 % (p. ex., benzafibrate, fénofibrate, gemfibrozil)
- **Niacine** : Augmente le taux de HDL de 15 à 25%, et réduit le taux de LDL de 20%.
- **Anti-PCSK 9** : Dans le foie, elle se fixe aux récepteurs du LDL-cholestérol et induit leur dégradation. Ce phénomène ralentit le captage et la dégradation du LDL-cholestérol.

Indications :

La décision de traiter dépend directement du risque athérogène de la dyslipidémie et du niveau de risque de l'individu.

- Le LDL-c est le facteur le plus reconnu sur le plan du risque cardiovasculaire.
- Quand une thérapeutique médicamenteuse est indiquée, il s'agit presque toujours d'une statine, sauf dans 3 cas particuliers :
 - Intolérance aux statines
 - LDL-c dans les objectifs associés à une hypertriglycéridémie et un HDL-c bas (0,4 g/L)
 - Hypertriglycéridémie sévère isolée (> 4 g/L).

➤ La prise en charge de l'hypertriglycéridémie isolée (>5g/l) fait appel à des fibrates.

Risques :

1. Myalgies : CK peut rester normal → Arrêt recommandé du médicament et reprise.
2. Myosite : inflammation des muscles → CK > 3x la Normale → Soit réduire la dose et surveiller le taux de CK, soit cesser les statines.
3. Rhabdomyolyse : douleurs musculaires graves, myoglobulinurie, IRA → CK > 10 000 UI/L → Abandon du traitement par une statine et hospitalisation immédiate.

4/ OBJECTIFS ET STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE :

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

Conclusion :

- Hyperlipidémie :
 - FDR cardiovasculaire
 - Fréquent
 - Modifiable
 - Diagnostic : bilan lipidique (classification)
- PEC : -Cibler le LDL
 - LDL cible en fonction de RCV
 - MHD et statine