

## Les HYPERLIPIDEMIES

V. A. LEZZAR

### I) Introduction et Rappel physiopathologique

- Ce sont des affections hétérogènes très fréquentes (4 à 10%) au sein de la population générale et constituent l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire car la plupart sont athérogènes, de façon variable.
- Elles sont le plus souvent d'origine génétique mais les facteurs d'environnement, surtout nutritionnels, influent sur leur apparition.
- Les lipides sanguins sont constitués essentiellement de cholestérol, de triglycérides et de phospholipides.
- Ce sont des composés à solubilité nulle ou faible dans l'eau mais par contre élevée dans les solvants organiques non polaires. Leur liaison à des protéines de transport forme les lipoprotéines, composés plus hydrosolubles (figure 1).
- L'hypercholestérolémie constitue la forme d'hyperlipidémie la plus fréquente (figure 2) et la plus athérogène. Le cholestérol ayant une double origine : exogène (300 à 700 mg/jour), en provenance de l'alimentation (graisses animales essentiellement), et endogène (700 à 1 250 mg/jour), par biosynthèse essentiellement hépatique. Cette dyslipidémie peut être due à un dysfonctionnement du système de régulation qui permet à cette synthèse de diminuer lorsque les apports alimentaires augmentent.

## LIPOPROTEINES : STRUCTURE ( figure1)

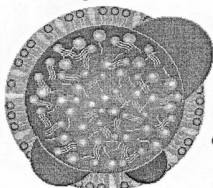
= Transporteurs des lipides dans les milieux extracellulaires

Cœur/Noyau

Surface

Cholestérol  
Estérifié

Triglycérides



Apolipoprotéines

Phospholipides

Cholestérol Libre

## Fréquence des hyperlipidémies ( figure2)

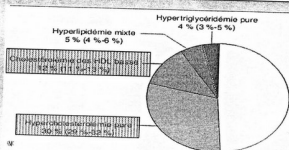
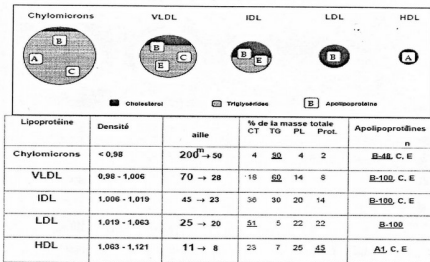


Figure 2. Prévalences des dyslipidémies en France (standardisées pour l'âge et le sexe avec intervalles de confiance à 95 %) [1]. HDL : high density lipoprotein.

On constate qu'en France, l'hypercholestérolémie pure reste l'anomalie la plus souvent rencontrée avec 30 % de la population adulte porteuse de ce type d'affection.

La deuxième anomalie la plus représentée correspond à la baisse isolée du HDL-cholestérol rencontrée dans 12 % des cas.

- Il existe 5 types de lipoprotéines qui sont différentes de par leur taille, leur densité, leur migration électrophorétique et leur composition lipido protéique, qui vont permettre de les individualiser ( figure 3)



### - Origine et destinée des lipoprotéines

- Les chylomicrons sont synthétisés par l'intestin pour prendre en charge les graisses absorbés par voie alimentaire et les acheminer par voie sanguine où ils sont dégradés par la lipoprotéine lipase, appelée également PHLA ( Post Heparin Lipolytic Activity). Ils sont ensuite pour une partie stockés au niveau du tissu adipeux et pour le reste captés par le foie sous forme de remnants (chylomicrons partiellement dégradés) afin de servir comme substrats énergétiques ou à la fabrication d'autres composés au niveau du foie.
- Les VLDL ( Very Low Density Lipoprotein) synthétisés par le foie transportent les graisses endogènes fabriqués par le foie au niveau plasmatique. Au cours de leur passage au niveau du sang ils sont dégradés par la même lipoprotéine

lipase et vont s'appauvrir en triglycérides et s'enrichir en cholestérol. Ils vont ainsi être transformés en IDL (Intermédiaire Density Lipoprotein) puis en LDL (Low Density Lipoprotein). Les IDL et LDL constituent les lipoprotéines les plus athérogènes car ils constituent la forme de circulation la plus importante de cholestérol. Ils sont responsables du dépôt du cholestérol dans la paroi artérielle qui va participer à la diminution du calibre de la lumière artérielle et donc amplifier le risque cardiovasculaire. Le cholestérol transporté par les LDL est appelé mauvais cholestérol.

- Les HDL (High density Lipoprotein) synthétisés par le foie participent à l'épuration de la paroi artérielle en la débarrassant de son cholestérol et en l'amenant au niveau du foie pour qu'il soit dégradé en acides biliaires. Le cholestérol transporté par les HDL est appelé bon cholestérol.

## II) Définition

La dyslipidémie est une anomalie qualitative ou quantitative d'un ou de plusieurs lipide(s) plasmatique(s) :

- cholestérol total (CT) et ses fractions, HDL-cholestérol (HDL-c) et LDL-cholestérol (LDL-c)
- triglycérides (TG)

Plusieurs de ces anomalies sont liées au risque cardiovasculaire tels que la maladie coronaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

## III) Epidémiologie

10 millions de Français auraient un CT  $\geq 2,5$  g/l, et 2 millions un CT  $> 3$  g/l.

En Algérie selon des résultats personnels relatifs à un dépistage systématique réalisé à Mila, la prévalence des hyperLDLcholestérol et des hypertriglycéridémies a été trouvée respectivement à 23% et à 30%.

#### IV) Classification

Les hyperlipidémies peuvent être classées selon l'électrophorèse des lipoprotéines ou selon les dosages sanguins du cholestérol et des triglycérides.

- Selon l'électrophorèse des lipoprotéines il y a 5 types d'hyperlipidémies :
  - Type 1 = Présence d'une bande de chylomicrons
  - Type 2 a = augmentation de la tache des beta lipoprotéines
  - Type 2 b = augmentation de la tache des beta lipoprotéines et présence d'une bande de prébeta lipoprotéines
  - Type 3 = broad beta lipoprotéinémie
  - Type 4 = présence d'une bande de prébeta lipoprotéines de façon isolée
  - Type 5 = Type 1 + Type 4
- Selon le dosage sanguin des différents paramètres lipidiques on a :
  - Les hypercholestérolémies
  - Les hypertriglycéridémies
  - les hypertriglycéridémies mixtes
  - les hyperlipidémies mixtes

#### V) Symptomatologie clinique

- Les hypercholestérolémies : ce type d'hyperlipidémie est liée à une carence en récepteurs aux LDL (protéine qui reconnaît spécifiquement l'ApoB et E). Cette carence en récepteurs entraîne une diminution du catabolisme des LDL qui s'accumule dans la circulation sanguine.
- Elles sont caractérisées essentiellement par des dépôts de cholestérol sous forme de :

- xanthomes tendineux qui siègent électivement au niveau des tendons extenseurs des mains en avant et en arrière de l'articulation métacarpo-phalangienne, Ils sont symétriques et indolores. Ils peuvent également siéger au niveau des tendons d'Achille et donner lieu à des accès de tendinite.

- xanthomes tubéreux siégeant essentiellement au niveau des parties découvertes (coudes, genoux).

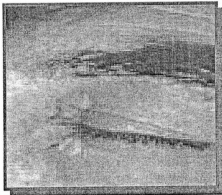
- xanthélasma au niveau des paupières
- arc cornéen.

Le pronostic est essentiellement cardiovasculaire fait d'angine de poitrine, d'IDM ou de mort subite.

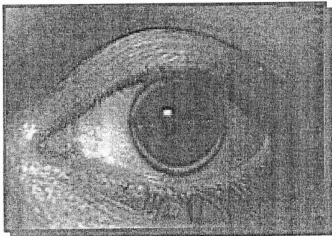
- Les hypertriglycéridémies ont une symptomatologie faite d'asthénie avec somnolence postprandiale, de douleurs post prandiales pouvant aller à des épisodes de pancréatite, mais aussi par des xanthomes éruptifs qui siègent au niveau du thorax, des fesses ou au niveau des cuisses. Cette symptomatologie est surtout présente dans les hypertriglycéridémies massives. Ce type d'hyperlipidémie peut être sensible soit à un régime riche en graisses et doit évoquer alors un type 1 soit à un régime riche en sucre ou en cas de prise d'alcool et serait en faveur d'une hyperlipidémie de type 4. Sur le plan physiopathologique l'hyperchylomicronémie est liée à une carence en lipoprotéine lipase. L'hypertriglycéridémie endogène ou type 4 est très hétérogène sur le plan de la transmission génétique. Il peut exister une hérédité monogénique dominante, mais le plus souvent il s'agit d'une hérédité polygénique dont l'expression dépend de facteurs tels que obésité, alcool, excès de prise d'hydrate de carbone.
- Les complications peuvent être également CV. Les pancréatites sont à craindre surtout dans les hypertriglycéridémies massives (cas de l'hyperchylomicronémie). Ce type de dyslipidémie

( type 4 surtout) est associé fréquemment à un diabète non insulino-dépendant ou une intolérance au glucose, une obésité, une prise excessive d'alcool et de sucres rapides

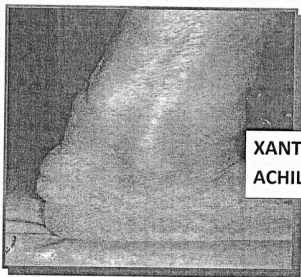
- Les hyperlipidémies mixtes associent une symptomatologie combinée d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie et sont dominés par des complications CV.
- Caractéristiques cliniques :



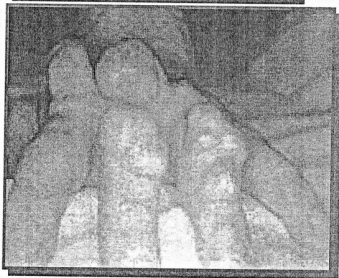
Xanthélasma



ARC CORNEEN



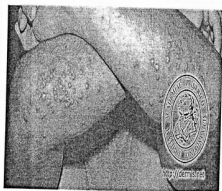
**XANTHOMES TENDINEUX  
ACHILEENS**



**XANTHOMES TENDINEUX AU NIVEAU DES MAINS**

2.





## XANTHOMES ERUPTIFS

VI)

### Aspects clinico-biologiques

- Hypercholestérolémies (IIa) • LDLc  $\nearrow$
- Hypertriglycéridémies (I) • TG  $\nearrow$  HDLc  $\searrow$   
-lipidodépendantes (I) -dépendant des graisses
- glucido-alcool-pléthoro-dépendant des sucres, de  
dépendantes (IV) l'alcool et/ou du poids
- hypertriglycéridémies -dépendant des facteurs sus-  
mixtes (V) cités
- Hyperlipidémies mixtes • LDLc  $\nearrow$ , TG  $\nearrow$ , HDLc  $\searrow$
- (IIb) (III)

2.

## VI) Démarche diagnostique

La démarche diagnostique d'une hyperlipoprotéinémie doit tenir compte de 3 éléments essentiels :

- Étude des antécédents familiaux : Enquête génétique: transmission variable selon le type d'hyperlipidémie
- Recherche d'une cause secondaire : hypothyroïdie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, ou médicamenteuse...
- A l'examen clinique : Rechercher
  - des dépôts lipidiques extravasculaires
- arc cornéen,
- xanthélasma sur les paupières,
- xanthomes tendineux,
- xanthomes tubéreux.
- xanthomes éruptifs.
  - Des complications essentiellement athéroscléroses et éventuellement pancréatiques.
- Bilan lipidique

La recherche d'une dyslipidémie est fondée sur les examens biologiques dits d'« exploration d'une anomalie lipidique » (ou EAL) comportant le dosage du cholestérol total (CT), du HDL-cholestérol (HDL-c) et des triglycérides (TG). Le plus souvent, le LDL-cholestérol (LDL-c) est calculé selon la formule de Friedewald (██████████  
██████████).

En l'absence de facteurs de risque (FDR) cardiovasculaire associés, le bilan est considéré comme anormal si LDL-c  $\geq 1,60$  g/l (4,1 mmol/l) et/ou HDL-c  $< 0,40$  g/l (1 mmol/l) et/ou TG  $\geq 1,50$  g/l (1,7 mmol/l). En présence d'une maladie coronaire ou de plus de 2 autres facteurs de risque cardiovasculaire associés, les résultats biologiques doivent être interprétés en fonction d'objectifs thérapeutiques qui déterminent des valeurs de LDL-c cible.

Rappel des coefficients de conversion :  
cholestérol en g/l  $\times$  2,58 = cholestérol en mmol/l ;  
cholestérol en mmol/l  $\times$  0,387 = cholestérol en g/l ;  
triglycérides en g/l  $\times$  1,14 = triglycérides en mmol/l ;  
triglycérides en mmol/l  $\times$  0,875 = triglycérides en g/l.

### VIII) Objectifs de la prise en charge

**Retarder l'apparition (prévention primaire) ou l'aggravation ou la récurrence (prévention secondaire) des complications liées à l'athérome (morbimortalité cardiovasculaire). Grade A**

**L'abaissement du taux sérique du LDL-c est le meilleur indicateur d'efficacité de la prévention. Grade A**

**La diminution du CT et du LDL-c permet de réduire de façon proportionnelle le risque d'événements coronaires. Grade A**

### IX) Traitement

- **Moyens thérapeutiques : les Statines , les Fibrates, les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol et les inhibiteurs de PCSK9**
- **Les Statines agissent en diminuant la synthèse hépatique du cholestérol en inhibant la synthèse de l'HMG<sub>2</sub>Coa réductase et sont surtout indiqués en cas d'augmentation du LDL cholestérol.**

- Les fibrates diminuent la synthèse des triglycérides et sont surtout indiqués en cas d'hypertriglycéridémie
- les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol diminuent l'absorption intestinale du cholestérol
- Les inhibiteurs des PCSK 9 sont les dernières molécules à être proposées comme arme thérapeutique et interviennent en diminuant de façon importante le taux sérique du LDL Cholestérol grâce à un impact plus important sur les récepteurs de LDLc.

### Schéma thérapeutique -1-

But du traitement est d'obtenir des valeurs de LDL-c au dessous des valeurs seuil d'intervention (meilleur indicateur d'efficacité de la prévention).

1-Volet diététique: en première intention, il est de règle dès que le taux de LDL-c est:

>1,60 g/l en l'absence de facteurs de risque

>1,30 g/l si plus de 2 autres facteurs de risque ou présence d'une atteinte coronarienne.

Sa durée est de 3 mois, conduisant au traitement médicamenteux en cas d'échec.

## Schéma thérapeutique -2-

2-Volet médicamenteux: si échec de la diététique

	LDL-c (g/l)
<u>Prévention Ire</u>	
1. FR=0	>2,20
2. FR=1	> 1,90
3. FR=2	>1,60
4. FR>2	>1,30
<u>Prévention IIre</u>	
Atteinte coronaire	> 1,30

## Autres anomalies lipidiques

- 2g/l > Hypertriglycéridémie < 4g/l  
Diététique
- Hypertriglycéridémie >4g/l  
Médicaments
- Hypo HDL-c souvent associé à l'élévation des triglycérides = FR coronaire retrouvé dans le diabète et l'obésité.

## Les traitements -1-

- Traitement diététique et activité physique:  
réduction pondérale; marche 1 heure /j).
- 1- En cas d'hypercholestérolémie:
  - diminution des graisses animales et des aliments riches en cholestérol, utilisation des graisses végétales.
- 2- En cas d'hypertriglycéridémie: arrêt de l'alcool, régime hypo glucidique.

## Les traitements -2-

- Traitement médicamenteux:  
Statines: (LDL-C élevé)  
en PP si malade à haut risque CV quelque soit le type d'anomalies lipidiques  
en PS toujours  
**Inhibiteurs des PCSK 9 en cas d'échec des statines**  
Fibrates: en PP dans les hypertriglycéridémies et ou HDL-C bas

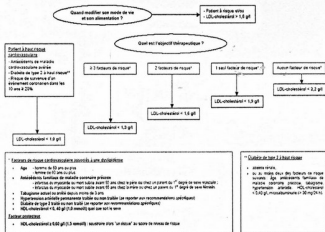
## Effets Ires des hypolipidémiants

- Hépatiques et musculaires: fibrates et statines.

## Recommandations

- Statines en première intention en prévention primaire et secondaire surtout lorsque le LDL-c est élevé
- Fibrates en priorité dans les hypertriglycéridémies surtout en prévention primaire

**PRISE EN CHARGE DU PATIENT DYSLIPIDIEMIQUE**



**Arbre décisionnel**

