

Dyslipidémies

I. Intérêt :

- Affections cardiovasculaires : première cause de décès dans pays industrialisés
- Principaux facteurs de risque cardio-vasculaire : dyslipidémies, diabète, obésité, HTA, tabagisme.
- Hyperlipoprotéïnémies : 4–10% de la population
- 80% des personnes victimes d'un IDM sont porteuses d'un trouble du métabolisme lipidique

II. Généralités :

- ◆ 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

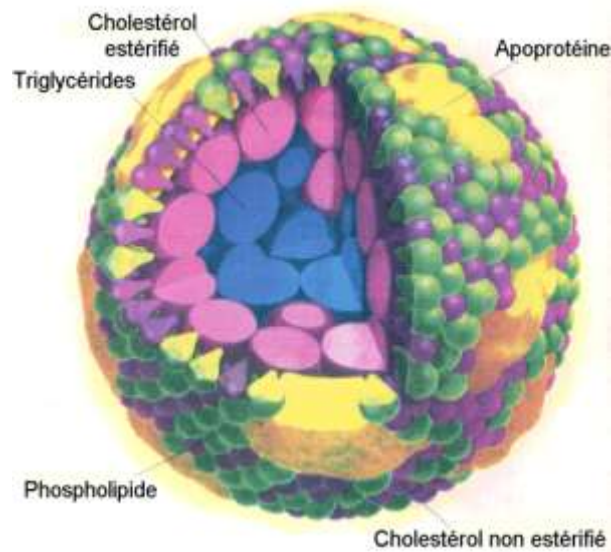
Apoprotéine + lipide = lipoprotéine

❖ Les principaux lipides plasmatiques :

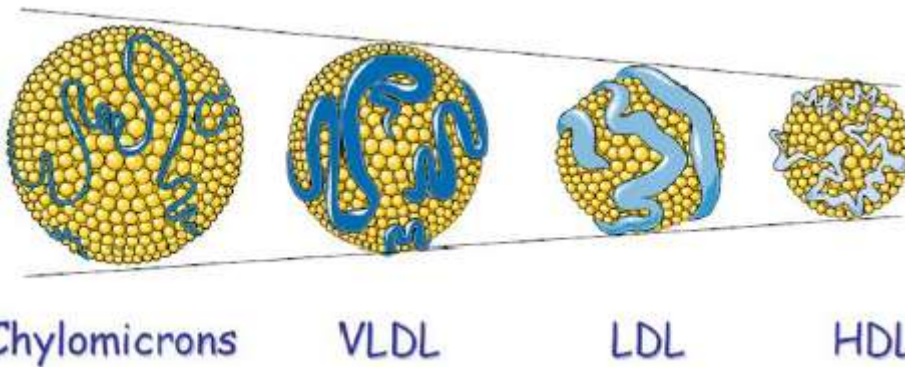
Cholestérol	<ul style="list-style-type: none"> • 1/3 libre + 2/3 estérifié (AG en position 3) • Utilisé par les cellules pour la synthèse de leurs membranes • Synthèse des hormones stéroïdes : vit D • Valeur normale : 1.5–2g/l
Triglycérides	<ul style="list-style-type: none"> • Glycérol + 3AG en position 1, 2, 3 (diglycérade (1,2), mono glycérade (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 doubles • Valeur normale : 0.11–0.23g/l

❖ Noyau central hydrophobe : TG + CE

❖ Couronne périphérique hydrophile : apoprotéine + PL + CL



❖ **Classement selon la taille :**

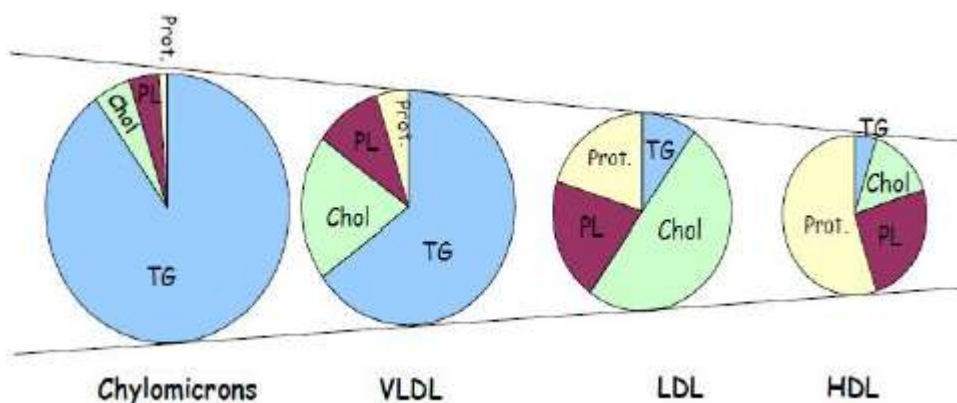


❖ **Classement selon la densité :**

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.	

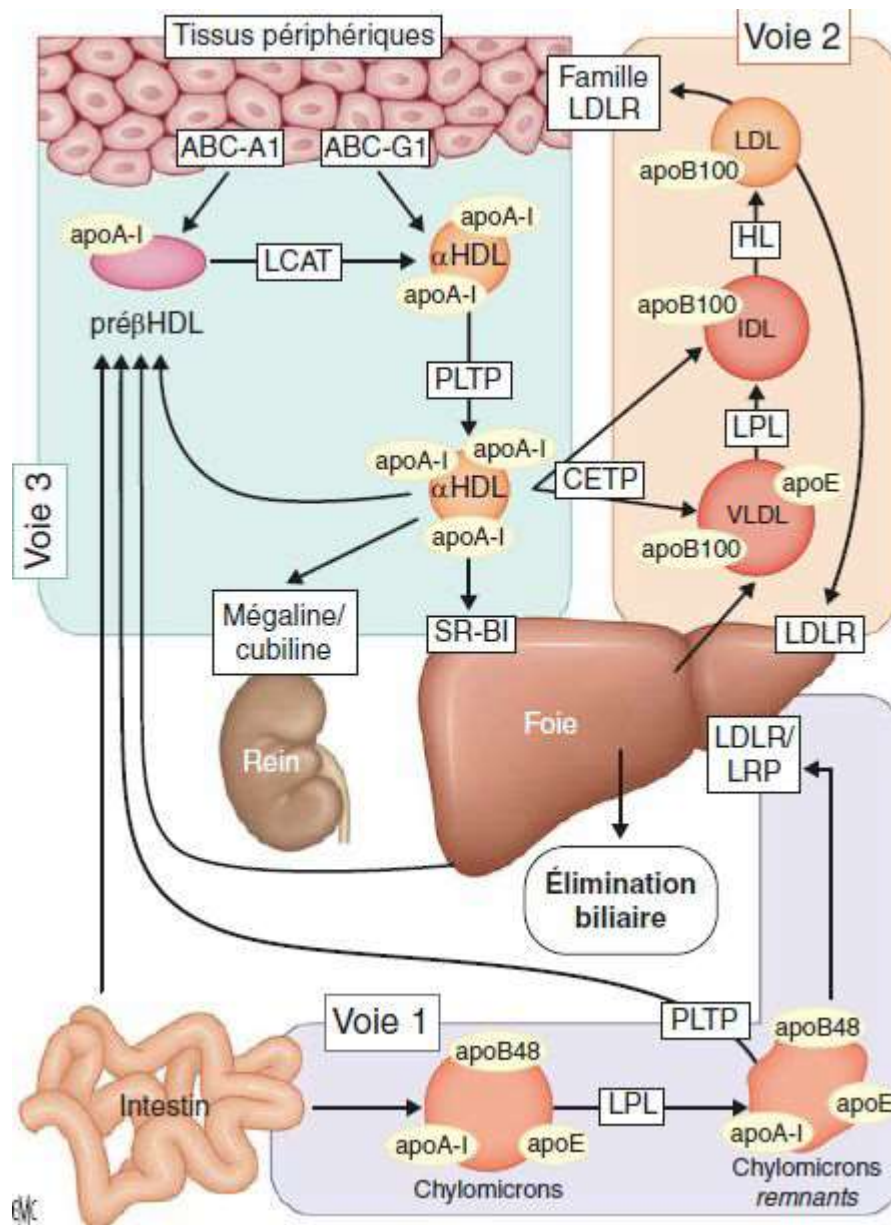
III. Métabolisme :■ Trois voies essentielles :

- La voie entéro-hépatique, permettant le transport des lipides exogènes de l'intestin vers le foie
- La voie d'apport ou transport centrifuge des lipides du foie vers les tissus périphériques
- La voie de retour ou transport centripète du cholestérol des tissus périphériques vers le foie, permettant son excrétion biliaire

■ Deux enzymes : LPL (lipoprotéine lipase) LH (lipase hépatique)■ Trois types de tissus :

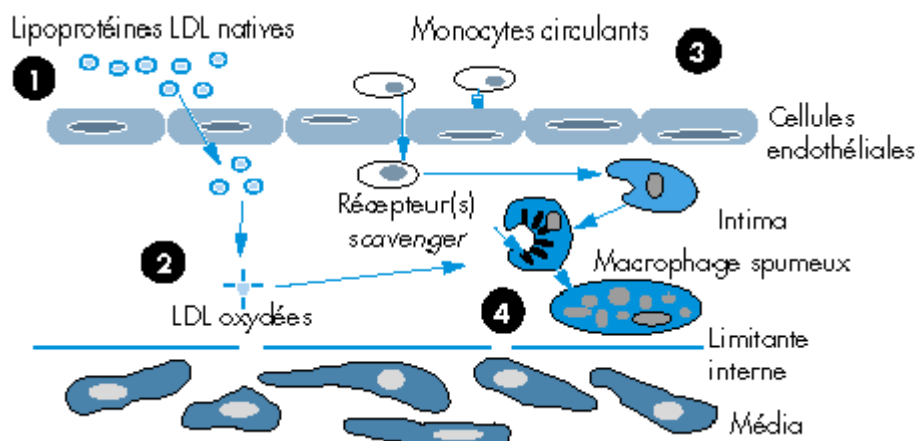
- Intestin : absorption des lipides alimentaires
- Foie : organe central de gestion du métabolisme
- Tissus périphériques : captent les lipides (cholestérol, AGL)

Voie entérohépatique (Voie 1)	<ul style="list-style-type: none"> • Les lipides alimentaires absorbés par l'intestin permettent l'assemblage et la sécrétion de chylomicrons riches en triglycérides. • Sous l'action de la lipoprotéine lipase (LPL) qui hydrolyse les triglycérides, les chylomicrons sont convertis en particules résiduelles (<i>remnants</i>) captées par le foie.
Voie d'apport endogène (Voie 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Le foie sécrète de nouvelles lipoprotéines riches en triglycérides, (les VLDL) • Les triglycérides hydrolysés par la LPL, provoquant la conversion des VLDL en IDL • Sous l'action de la lipase hépatique (hepatic lipase : HL), les IDL vont perdre leur contenu résiduel en triglycérides pour former des LDL), majoritaires dans le plasma humain et principaux transporteurs du cholestérol jusqu'aux tissus périphériques.
Voie de retour (Voie 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Les HDL assurent le retour du cholestérol des tissus vers le foie. • L'étape initiale est induite par les HDL naissantes, ou prébHDL, qui servent d'accepteurs de cholestérol cellulaire via le transporteur ATP-binding cassette-type A1 (ABCA1). • Après le cholestérol libre capté par les prébHDL est estérifié sous l'action de la lécithine : lecithin/cholesterol acyltransferase (LCAT), provoquant la conversion des prébHDL (discoïdales) en particules aHDL matures • La protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) assure le transfert de cholestérol des HDL vers les VLDL et IDL.

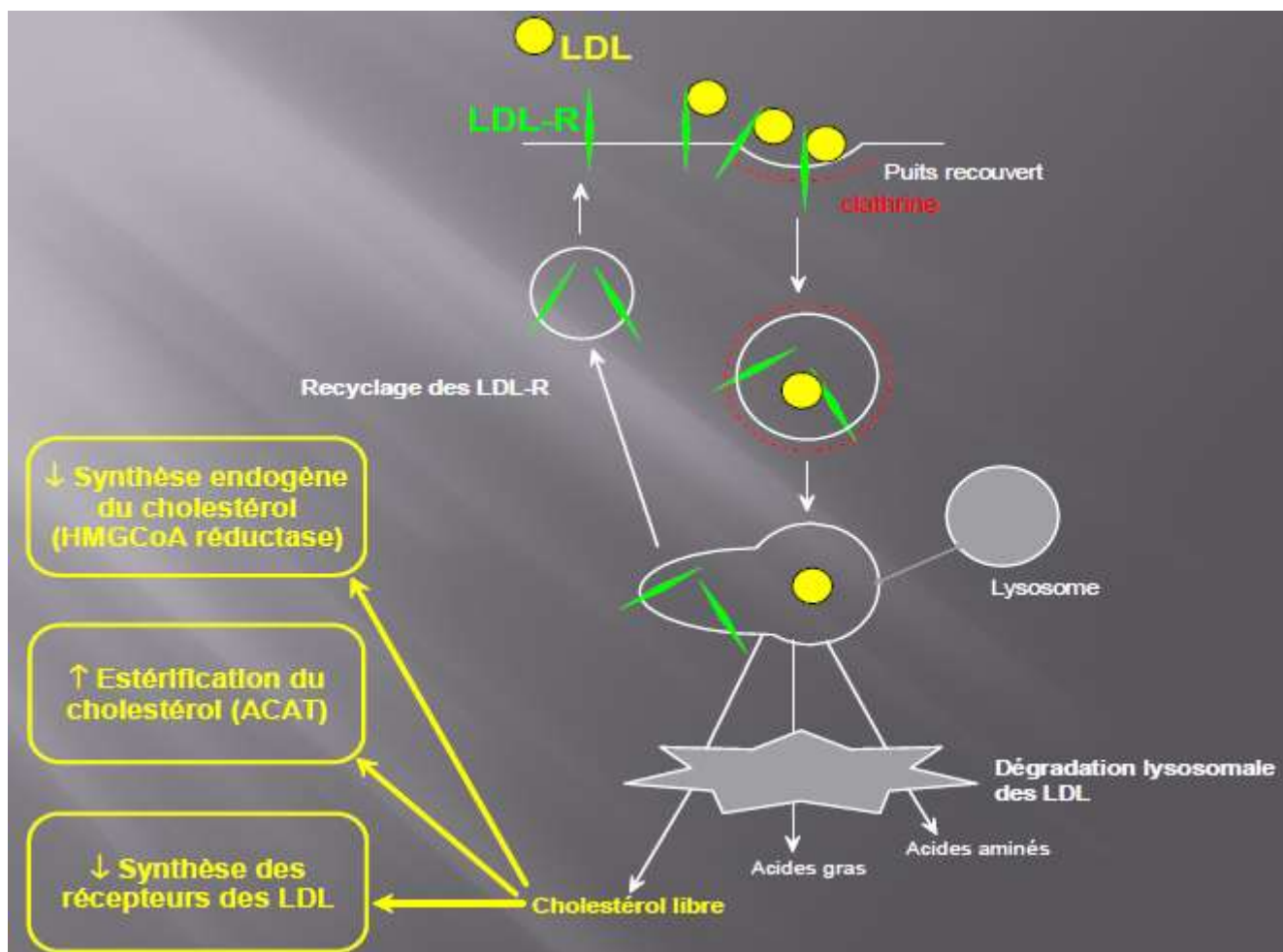


LDL et athérosclérose :

- Si du cholestérol s'accumule dans la cellule → ↓R-LDL (down regulation), ou lors de non fonctionnalité du R-LDL, → rythme d'épuration des LDL ↓
- LDL alors exposées à modifications → voies athérogènes des macrophages
- Principale transformation : oxydation au niveau de l'intima des artères



- ❶ Pénétration et accumulation des LDL dans l'intima
- ❷ Oxydation des LDL
- ❸ Recrutement, margination et diapédèse des monocytes macrophages
- ❹ Captation des LDL oxydées par les macrophages par l'intermédiaire des récepteurs scavenger et transformation des macrophages en cellules spumeuses



IV. 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)

V. Diagnostic des hyperlipoprotéinémies :

- 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

VI. Clinique :

◆ Analyse des ATCD familiaux :

- ✓ Arbre généalogique
- ✓ Age et mode de décès
- ✓ Parfois enquête génétique

◆ Symptomatologie :

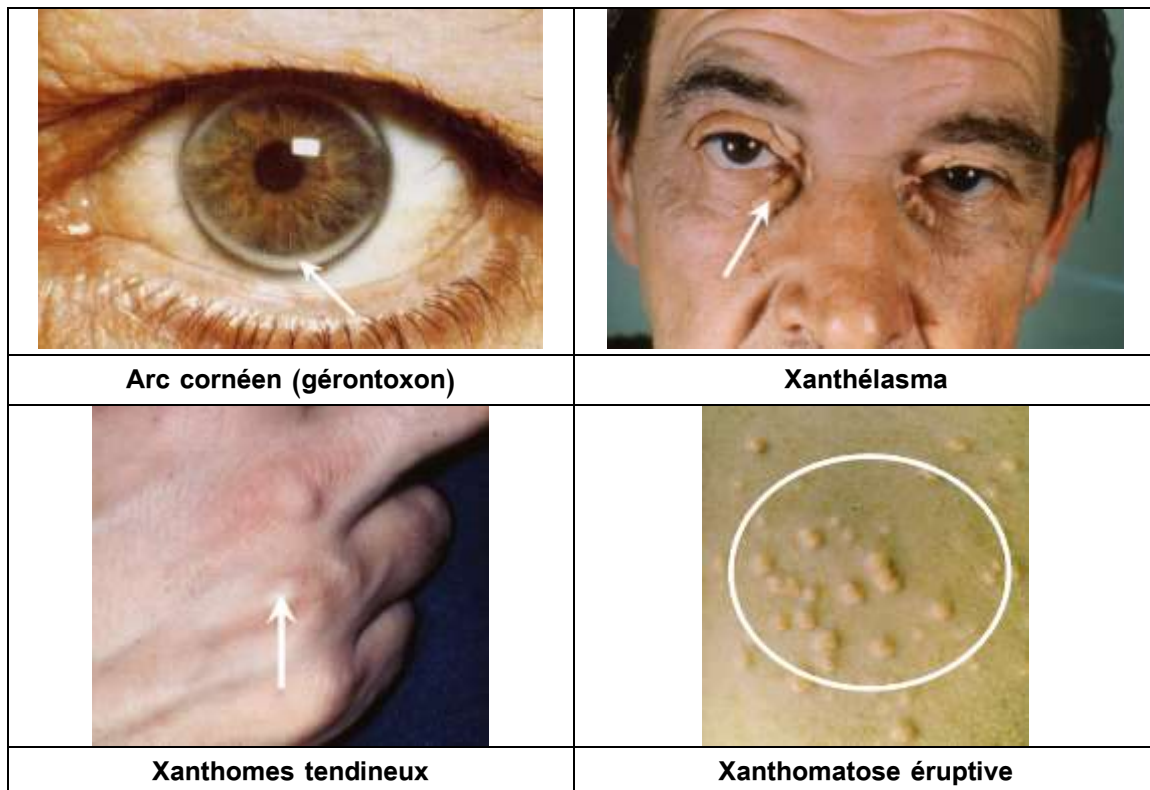
- ✓ Pauvre
- ✓ Chercher signes d'une affection responsable d'une dyslipidémie secondaire
- ✓ Pancréatite aiguë dans les grandes hyperTG

◆ Examen clinique :

Recherche de dépôts lipidiques

Symptômes évocateurs	
Hypercholestérolémies	Hypertriglycéridémies
<ul style="list-style-type: none"> • Parfois, des dépôts lipidiques banals sont observés : <ul style="list-style-type: none"> - Arc cornéen (valeur sémiologique avant 60 ans) ; - Xanthélasma (valeur sémiologique avant 60 ans) • Plus rarement, des xanthomes sont retrouvés : <ul style="list-style-type: none"> - Xanthomes tendineux : extenseurs des doigts, tendons d'Achille - Xanthomes plans cutanés, xanthomes tubéreux (uniquement les formes homozygotes) 	<p>Exceptionnellement, un syndrome hyperchylomicronémique peut être observé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hépatomégalie stéatosique, - Douleurs abdominales, - Xanthomatose éruptive, - Lipémie rétinienne

Complications	
Hypercholestérolémies	Hypertriglycéridémies
<p>Souvent, une complication athéromateuse peut être révélatrice : insuffisance coronaire, artériopathie des membres inférieurs, AVC.</p>	<p>Rarement, une pancréatite aiguë peut être observée, surtout lors des hyperchylomicronémies.</p> <p>Le risque est majoré selon la triglycéridémie : on considère classiquement que le risque se manifeste pour des TG > 10 g/l.</p>



VII. Biologie :

❖ Aspect du sérum :

- Claire : normal ou hypercholestérolémie
- Trouble : mixte
- Lactescent : augmentation des TG
- Couche crémeuse : chylomicrons



❖ Bilan lipidique complet : Cholestérol total, TG, HDL, LDL calculé

❖ Classification

❖ Bilan de dépistage :

Patient sans facteurs de risque, bilan lipidique normal si :

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

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

- Cholestérol
- Triglycérides

Classification de Fredrickson

	Aspect sérum A JEUN	Chol	TG	Lp augm.	Athéro- généicité	Fqce	Type
I	Lact ^t	↑	↑↑↑	CM	-	<1%	HyperTG ^{émie} majeure
IIa	Clair	>2,5 g/l	N	LDL	+++	10%	HyperChol ^{émie} majeure
IIb	Opal ^t	↑	↑	LDL + VLDL	+++	40%	Dyslipidémies mixtes
III	Opal ^t	↑	↑↑↑	IDL	+++	<1%	Dyslipidémies mixtes
IV	Trouble	N	↑↑↑	VLDL	+	45%	HyperTG ^{émie} majeure
V	Opal ^t	↑	↑↑↑	VLDL + CM	+	5%	HyperTG ^{émie} majeure

Classification Internationale (Fredrickson)	Fréquence	Lipoprotéines élevées	CT	TG	Classification selon De Gennes
IIa	fréquent	LDL	+++	N	<u>Hypercholestérolémies essentielles</u>
IIb	fréquent	LDL, VLDL	++	+	<u>Hyperlipidémies mixtes</u>
III	rare	IDL	++	++	
I	très rare	Chylomicrons	N ou +	+++	<u>Hypertriglycéridémies majeures</u> • Formes exogènes • Formes endogènes • Formes exogènes et endogènes
IV	fréquent	VLDL	N ou +	++	
V	rare	Chylomicrons, VLDL	N ou +	+++	

1. Hypercholestérolémies pures (type IIa de Fredrickson)

Un défaut moléculaire dans la voie du LDL-R 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

<p>Augmentation du CT et du C-LDL</p> <p>Augmentation de l'ApoB</p> <p>TG normaux</p> <p>C-HDL normal</p> <p>Type IIa</p> <p>Sérum clair</p> <p>02 variétés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Polygénique (< 3 g/l) +++ - Monogénique (familiale) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Mutation gène récepteur LDL ou gène ApoB ▫ HétéroZ (1/500) 4-6 g/l ▫ HomoZ (1/106) > 6 g/l ▫ Signes cliniques +++ <ul style="list-style-type: none"> ‣ Xanthomes tendineux ‣ Arc cornéen

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.

<p>Augmentation des TG (VLDL), CT et C-LDL normal</p> <p>C-HDL et ApoA1 diminués</p> <p>Sérum opalescent voire lactescent</p> <p>Type IV</p> <p>02 autres formes (rares) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type I : déficit en LPL, avec présence de CM à jeun - Type V : association des 2 <p>90% des HTG dépendent d'erreurs alimentaires +++ : glucides, alcool et surpoids androïde</p>
--

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

Augmentation des CT, C-LDL, ApoB et TG

Diminution du C-HDL, ApoA1

Type IIb

- En fait il existe souvent un phénotype variable (IIa, IIb voire IV) chez un même individu et dans une même famille
- Importance de la diéto-dépendance pour la part TG

Rarement **type III** : augmentation des IDL

- Caractère héréditaire; athérogène (coronaires + périphérie)
- Xanthomes palmaires

VIII. 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

Hypertriglycémie

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

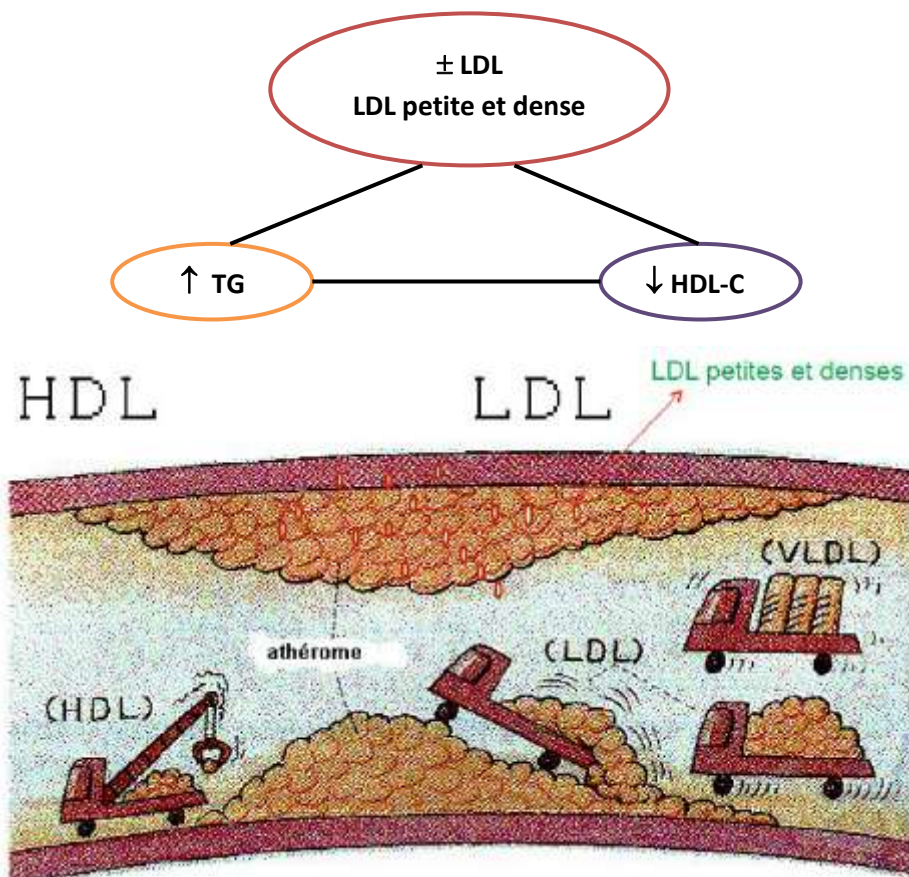
◆ **Hyperlipidémie iatrogènes liées à un médicament :**

- Corticoïdes
- Estro-progestatifs
- Bêtabloquants
- Diurétiques
- Androgènes (DHEA)
- Antirétroviraux (TG ++)

◆ **Dyslipidémie du patient diabétique :**

Chez le diabétique, la dyslipidémie occupe une place centrale, en raison de son profil particulier.

	Homme		Femme	
	Normal	Dyslipidémique	Normale	Dyslipimédique
↑ Cholestérol	14%	13%	21%	24%
↑ LDL	11%	9%	16%	15%
↓ HDL	12%	21%	10%	25%
↑ Triglycérides	9%	19%	8%	17%



IX. Prise en charge des dyslipidémies :

► **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 50 ans 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.

► 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),

► LES MÉDICAMENTS HYPOLIPIDÉMIANTS :

■ **Statines :**

- Réduisent le taux de C-LDL
- Augmentent aussi le taux de HDL
- Réduisent celui des triglycérides

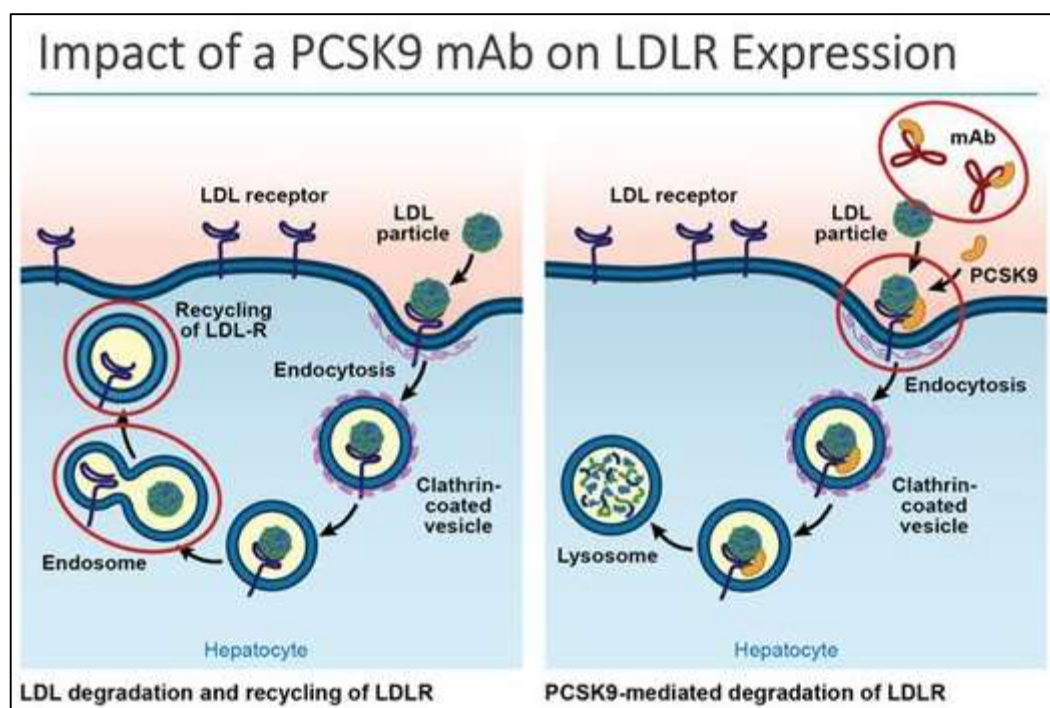
- Inhibiteurs des acides biliaires** : ex. cholestyramine,
Réduisent le taux de LDL de 10 à 15 %,
- Inhibiteurs de l'absorption du cholestérol** : ex. ézétimibe
Abaissent celui de LDL de 20 %
- Fibrates** :
Permettent de réduire le taux de triglycérides, et de prévenir la pancréatite chez les patients 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%.

Médicament	TC	LDL	HDL	TG	Tolérance
Résines chélatrices	Baisse 20%	Baisse 15-30%	Augmenté 3-5%	Neutre ou augmenté	médiocre
Acide Nicotinique	Baisse 25%	Baisse 25%	Augmenté 15-30%	Baisse 20-50%	moyenne
Fibrates	Baisse 15%	Baisse 5-15%	Augmenté 20%	Baisse 20-50%	bonne
Statines*	Baisse 15-30%	Baisse 24-50%	Augmenté 6-12%	Baisse 10-29%	bonne
Inhibiteurs de l'absorption intestinale	Baisse** 15-30%	Baisse** 15-30%	Augmenté** 15-30%	Baisse** 15-30%	Bonne**

TC= cholestérol total , LDL= low density lipoprotein, HDL=high density lipoprotein, TG=triglycérides. * Dose de 40mg/j. **supplémentaire en association avec une statine

- Anti-PCSK9** :

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.



Moyens médicamenteux :

- 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

Myopathies avec les fibrates :

1. Myalgies (~5 % des patients) : douleurs musculaires qui peuvent s'aggraver lors de l'exercice, peuvent aussi survenir chez les patients sédentaires
 - 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 (< 1:100 000 patients) : douleurs musculaires graves, myoglobulinurie, IRA
 - CK > 10 000 UI/L
 - Abandon du traitement par une statine et hospitalisation immédiate

► 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