

LES DYSLIPIDÉMIES



pathologies des lipides

LES DYSLIPIDEMIES

1- Les hyperlipoprotéinémies

1-1- Les hyperlipoprotéinémies primitives

1-2- Les hyperlipoprotéinémies secondaires

2- Les hypolipoprotéinémies

2-1- Les hypolipoprotéinémies primitives

2-3- Les hypolipoprotéinémies secondaires.

ATHÉROSCLÉROSE

- Définition:

Ce sont les modifications primitives ou secondaires des lipides sériques causées par une altération qui peut concerner :

- Soit **les récepteurs** qui reconnaissent les lipoprotéines
 - Soit **les enzymes** impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines.
- Rechercher toujours une cause secondaire qui ne répond qu'au traitement étiologique de la maladie sous jacente.

LES DYSLIPEMIES = Dyslipidémies = Dyslipoprotéinémies

- Classées en:
 - **Hyperlipémies** : augmentation des **TG** ou du **cholestérol** ou des deux.
 - Hyperlipidémies
 - Hyperlipoprotéinémies
 - **Hypolipémies** : diminution des TG ou du cholestérol ou des deux.
 - Hypolipidémies
 - Hypolipoprotéinémies

- 1- LES HYPERLIPOPROTEINEMIES

- 1-1- LES HYPERLIPIDEMIES PRIMITIVES

Elles sont au nombre de 06 selon la classification de fredrickson

A- Classification de Fredrickson

- **type I**: hyper**chylomicronémie** ou hypertriglycémie dépendante des graisses alimentaires
- **type IIa**: hypercholestérolémie pure par augmentation des **LDL +++**
- **type IIb**: hyperlipidémie combinée **LDL et VLDL**
- **type III**: hypercholestérolémie par augmentation des **IDL**
- **type IV**: hypertriglycémie par augmentation des **VLDL** (ou hypertriglycémie endogène, dépendante des glucides, de l'alcool ou d'une obésité)+++
- **type V**: hyper**chylomicronémie et VLDL**

Dyslipoprotéinémie selon Frédéricksen

Type	Lipoprotéines augmentées	Cholestérol	Triglycérides
I	chylomicrons	+ normal	augmentés +++
IIa	LDL	augmenté +++	normaux
IIb	VLDL et LDL	augmenté ++	augmentés ++
III	remnants et IDL	augmenté +++	augmentés ++
IV	VLDL	+ normal	augmentés ++
V	chylomicrons et VLDL	augmenté	augmentés +++

B- Étude clinico-biologique des **hyperlipidémies**

Hypercholestérolémie primaire type IIA

Hypertriglycéridémies

Hyperlipoprotéinémie type I

Hyperlipoprotéinémie type IV

Hyperlipoprotéinémie type V

Hyperlipidémies mixtes

Hyperlipidémie combinée type IIb

Dysbêtalipoprotéinémies type III

B-1- hypercholesterolemie primaire : type IIa

ANOMALIES GENETIQUES :

- **1/Mutation du gène du récepteur de l'apo B/E**

Hypercholestérolémie familiale de type
IIa:hypercholesterolemie pure

Le gène est localisé sur le **Chromosome 19**

Transmission selon un mode **autosomal dominant**.

- **2/ Mutation du gène de l'apo B100**
- Déficience familiale en Apo B 100
- Le gène est sur le chromosome 2
- Transmission selon un mode autosomal dominant

CLINIQUE

Due à des dépôts de cholestérol à différents niveaux avec apparition :

- de **xanthomes tendineux** (dépôts de cholestérol sous forme de nodules fermes et indolores au niveau des tendons),
- de **xanthomes cutanés plans** préférentiellement au niveau des fesses, des genoux ou des bras
- **d'arc cornéen et des xanthélasmas** (plaques jaunes au niveau des paupières).
- L'accumulation du cholestérol au niveau artériel = **athéromatose**
Manifestations cardiovasculaires avec:
 - Risque d'ischémie cardiaque
 - Risque d'artériopathie des membres inférieurs
 - Risque d'accident vasculaire cérébral.



Xanthome
tendineux.



Arc cornéen.



Xanthomatose
cutanéotendineuse
exubérante.



Xanthome
du tendon
d'Achille.



Xanthomes
des extenseurs
des doigts.

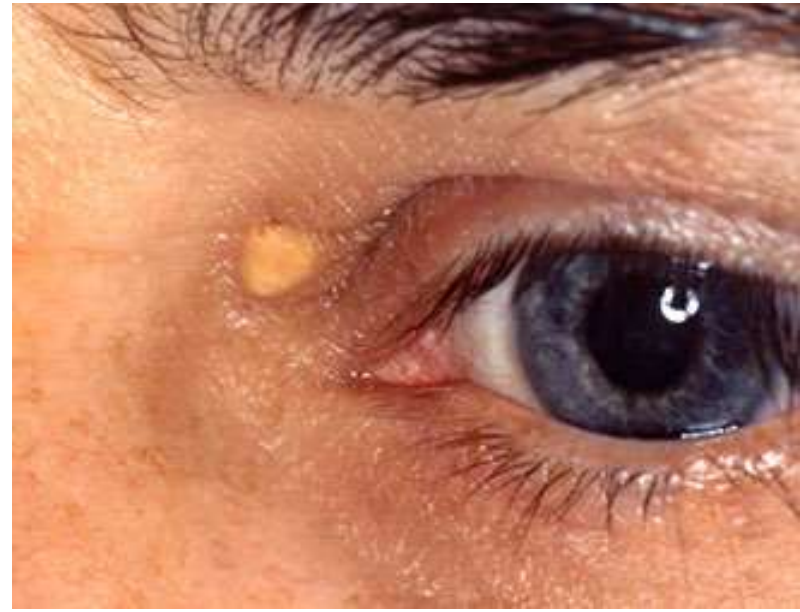


Xanthélasma.



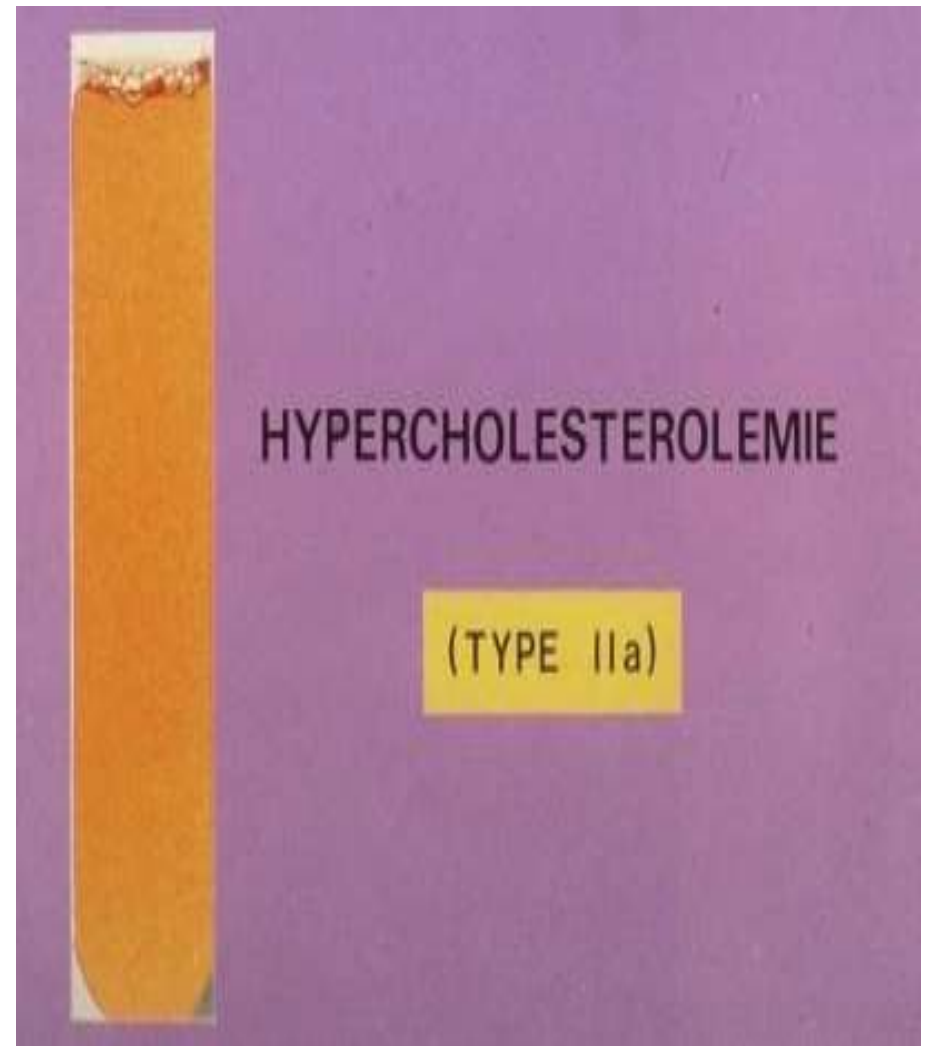
Xanthomatose
éruptive

Xanthélasmas



BIOLOGIE

- sérum clair
- CT $\uparrow\uparrow$
- HDLC \downarrow
- TG N
- A l'électrophorèse:
pic au niveau β
= LDL



B-2 HYPERTRIGLYCERIDEMIE PURE

B-2-1 hyperlipoproteinemie type I

Anomalies génétiques

- Due à un déficit en *la LPL*, ou à un déficit en *apo CII*

CLINIQUE

- **xanthomatose éruptive**

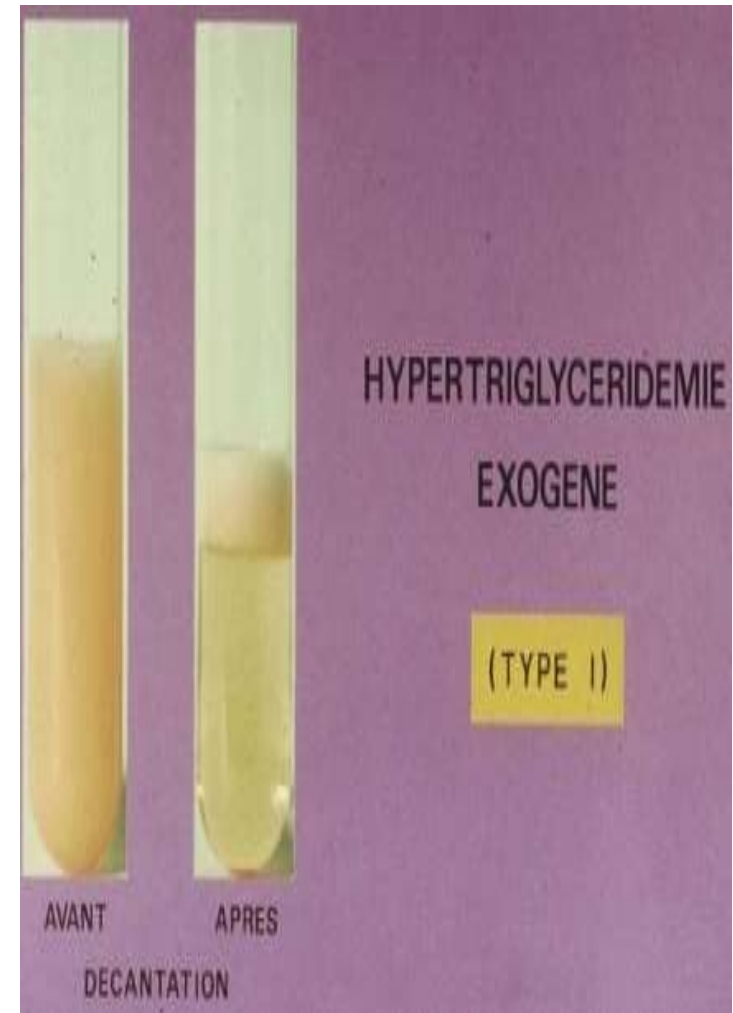
Touche le thorax, les flancs,
la FA des genoux,
la FP des coudes et
des fesses



- Douleurs abdominales après un repas gras
- Hépato-splénomégalie,
- **Risque de pancréatite aiguë**

BIOLOGIE

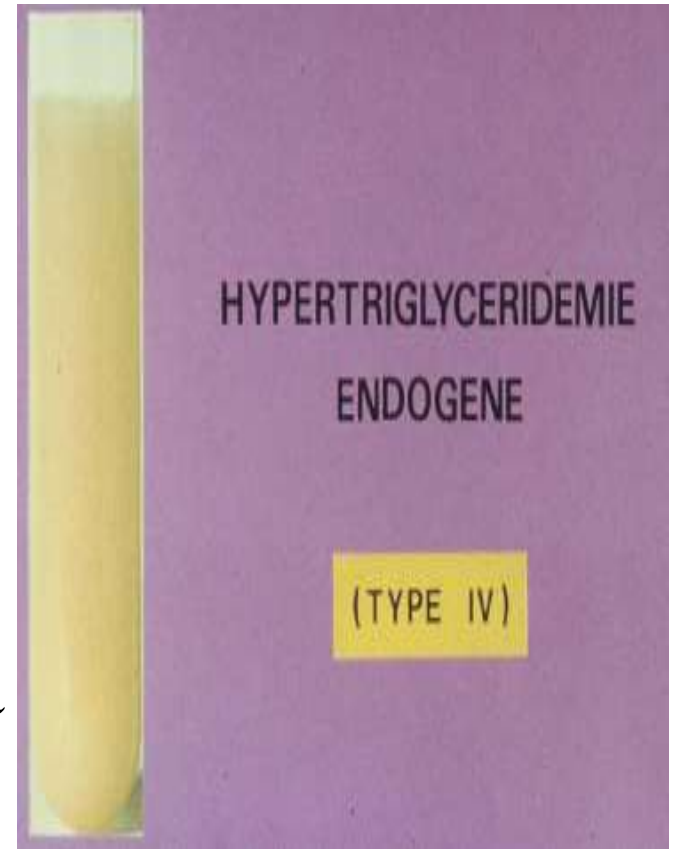
- Sérum clair et **anneau crémeux**
- **↑ TG** > 10g/l
- CT N (ou ↑ par les 2- 4% de chol)
- A l'électrophorèse: Présence de **bande au dépôt** (Chylomicrons)



- B-2-2 HYPERLIPOPROTEINEMIE de TYPE IV
- Hypertriglycémie endogène/
Hypertriglycémie familiale
Caractérisée par une élévation exclusive des
VLDL.

BIOLOGIE

- Sérum **lactescent**
- ↑TG entre 2 et 6g/l
- CT N (ou ↑ par les 12-20% de cholestérol),
- LDLC N
- ↓HDL
- Présence de **pré-Beta** lipoprotéine à l'électrophorèse



B-2-3- HYPERLIPOPROTEINEMIE de TYPE V

- Les plus répandues,
- Correspondent à des hypertriglycéridémies familiales **décompensées** du fait d'erreurs diététiques, d'alcoolisme, de facteurs iatrogènes, d'une pathologie aggravante (diabète)

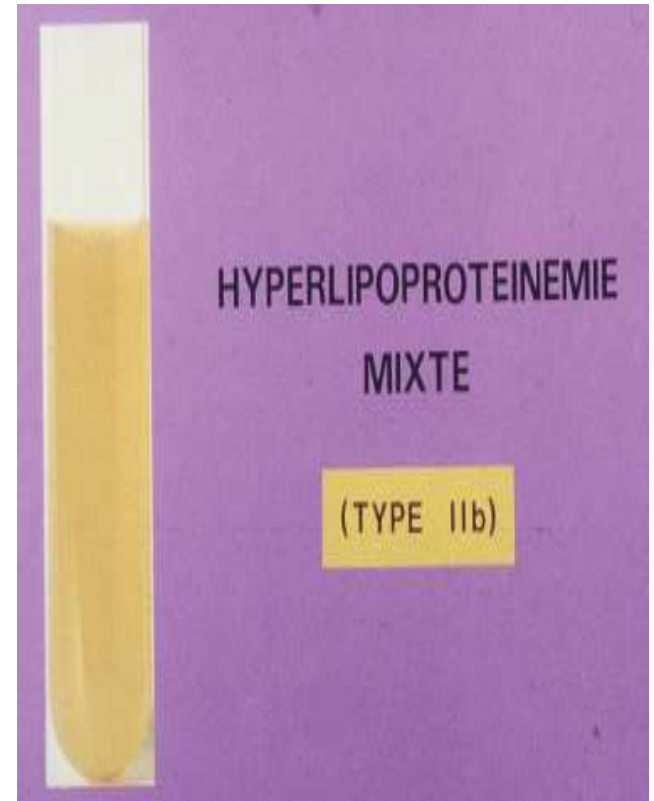
BIOLOGIE

- Sérum lactescent avec anneau crémeux
- Augmentation des TG dans le sérum à jeun > 10g/l
- CT N
- LDL N
- A l'électrophorèse: augmentation des VLDL (pré-Béta lipoprotéine) et des chylomicrons.

B-3 HYPERLIPOPROTEINEMIE MIXTE

A- HYPERLIPOPROTEINEMIE de TYPE II B BIOLOGIE

- Sérum opalescent
- ↑↑ CT
- ↓ CHDL
- ↑ TG TG
- Augmentation des bêta et pré-beta lipoprotéines (LDL et VLDL).



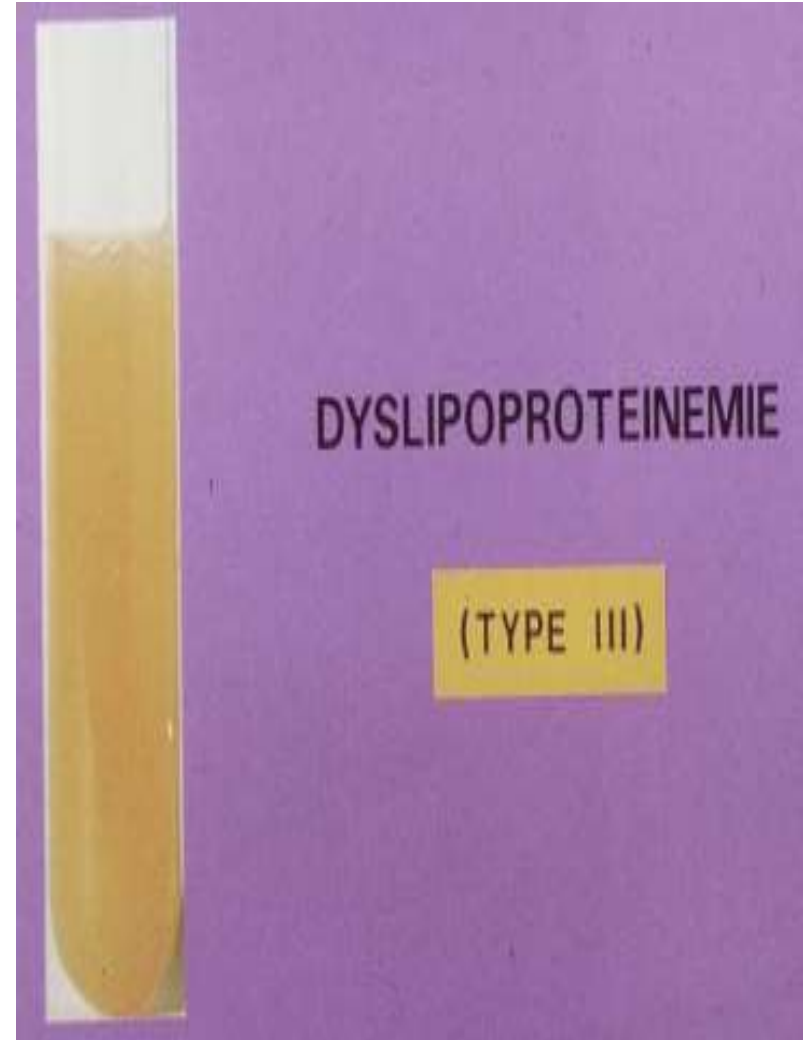
B-HYPERLIPOPROTEINEMIE de TYPE III

- **Dysbêtalipoprotéïnemies** ou " broad beta disease "
- Réalise une surcharge en lipoprotéines de densité intermédiaire (**IDL**) anormales.
- Ces LPP sont riches **cholestérol** et **TG**
- **Xanthome tubereux rougeatre**



BIOLOGIE

- Sérum opalescent
- ↑↑ CT
- ↓ HDLC
- ↑ LDLC et TG
- Présence de **BROAD Band (IDL)** à l'électrophorèse



C- Autres Hyperlipoprotéinémies

- Hyperalphalipoprotéinémie
- Excès de Lp(a)

C-1- Hyperalphalipoprotéinémie

- Peuvent être génétiques à transmission autosomale dominante (mutation du gène de la **CETP**)
- Liées à une **diminution du risque coronarien** et doivent donc être respectées.
- Biologie :
 - Cholestérol HDL $> 0,7\text{g/l}$ chez l'homme
 - Cholestérol HDL $> 0,8\text{g/l}$ chez la femme

C-2- Excès de Lp (a)

- Un taux élevé de Lp (a) constitue un facteur de risque non modifiable car insensible aux traitements hypocholestérolémians

1-2- Les hyperlipoprotéinémies secondaires

A- Hypertriglycéridémie prédominante

- **Obésité**
- DID et DNID (type IV)
- Insuffisance rénale chronique (VLDL ++)
- Syndrome néphrotique (par perte urinaire de l'orosomucoïde qui est un cofacteur de la LPL)
- Alcoolisme
- Facteurs iatrogènes : œstrogènes glucocorticoïdes, bêta-bloquant, ciclosporine
- SIDA traité par tri-thérapie
- Lupus ,Myélome ,Syndromes inflammatoires

Obésité

- se caractérise par une augmentation excessive de la masse de tissu adipeux, qui est due essentiellement à une augmentation de la taille des cellules adipeuses.

Leptine (mutation dans l'obésité : ↓)

- dépense énergétique
- sensibilité à l'insuline

Adiponectine: ↓

- Foie : □ la production hépatique de glucose
- Muscle : □ l'oxydation des lipides

• **ASP:** ↑

Augmente la synthèse des Tg chez les obèses



diabète

- Une dyslipidémie de type IV
- Une hyperglycémie
- augmentation énergétique
- production de TG endogène augmentation des VLDL
- échange avec les HDL
- diminution de son rôle antiathérogène

B- Hypercholestérolémies prédominantes

- Hypothyroïdie (type IIa)
- Syndrome néphrotique
- Syndrome de Cholestase
- Facteurs iatrogènes : diurétiques

LES HYPOLIPOPROTEINEMIES

Hypo-alpha lipoprotéinémies I aires

- d'origine **génétique** présentent parfois un caractère familial avec risque d'athérosclérose précoce.
- Causes multiples :
 - Déficit en **apo A1/CIII**,
 - Maladie de **Tangier** (hypercatabolisme des HDL)
 - Maladie des yeux de poisson,
 - Déficit familial en LCAT.

Les hypolipoprotéinémies secondaires

- **Hyperthyroïdie : avec hypocholestérolémie.**
- **Insuffisance hépatique avec hypocholestérolémie**
- **Dénutrition cholestérol et TG bas**

Syndrome métabolique

3 de ces 4 facteurs

Source : <http://www.syndromedelabedaine.org>

Glycémie à jeun
 ≥ 1 g/litre

Triglycéridémie à jeun
 $\geq 1,5$ g/litre

Tour de taille
Hommes : ≥ 102 cm
Femme : ≥ 88 cm

HDL cholestérol à jeun
 $<$ normale
Hommes $< 0,4$ g/litre
Femmes $< 0,5$ g/litre

Pression artérielle
Systolique > 130 mm Hg
ou
Diastolique ≥ 85 mm Hg

Syndrome X
Syndrome d'insulinorésistance

TRAITEMENT et DIETETIQUE

1- 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

2- 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

CONSEILLÉS	À ÉVITER
<p>PRODUITS LAITIERS</p> <p>Lait demi-écrémé, yaourt ordinaire ou fromage frais limité à 20 % de matières grasses nature, fromage à pâte ferme ou sous forme de gruyère râpé limité à 1 part 1 fois par jour.</p>	<p>PRODUITS LAITIERS</p> <p>Lait entier, yaourt à la grecque, fromages frais à plus de 30 % de matières grasses, flans et crèmes desserts.</p>
<p>VIANDES</p> <p>Morceaux maigres des viandes de boucherie (rumsteck, rosbif, paleron, jarret, steak haché limité à 15 % de matières grasses, filet de porc, etc.), volailles, gibier, lapin, cheval, jambon cuit ou cru dégraissé, découenné, filet de bacon, viande des Grisons.</p>	<p>VIANDES</p> <p>Les morceaux gras des viandes de boucherie (mouton...).</p> <p>La charcuterie grasse (pâté, saucisson, andouillette, boudins, merguez, lard, lardons, saucisses de volaille).</p>
<p>POISSONS</p> <p>Frais, surgelés, en conserve à consommer au moins 2 fois par semaine.</p>	<p>POISSONS</p> <p>Tarama, poissons panés, poissons meunière.</p>
<p>ŒUFS</p> <p>Aucune restriction sur le blanc.</p>	<p>ŒUFS</p> <p>Pour les jaunes jusqu'à 4 par semaine.</p>
<p>MATIÈRES GRASSES</p> <p>Huiles (privilégier olive, colza, huiles mélangées...), beurre allégé, crème allégée crème fraîche : respecter les quantités autorisées</p> <p>Beurre : essayer de le remplacer par margarine enrichie en phytostérol.</p>	<p>MATIÈRES GRASSES</p> <p>Éviter : fritures avec Saindoux, Végétaline®.</p>
<p>FÉCULENTS</p> <p>Au moins une ration quotidienne.</p>	<p>FÉCULENTS</p> <p>Quenelles, chips, pommes dauphines, pommes de terre noisette, quiche, feuilletés, biscuits salés apéritifs.</p>
<p>LÉGUMES</p> <p>Tous, au moins une fois par jour.</p>	
<p>FRUITS</p> <p>Consommer au moins deux rations quotidiennes.</p>	
<p>PRODUITS SUCRÉS</p> <p>Effet neutre ou accentuation d'une hypertriglycémie pré-existante en cas d'abus.</p> <p>Chocolat, pâtes à tartiner chocolatées : attention aux calories...</p>	<p>PRODUITS SUCRÉS</p> <p>Préférer les sorbets aux crèmes glacées.</p> <p>Attention à la biscuiterie et aux viennoiseries.</p>
<p>BOISSONS</p> <p>Admettre une consommation de un à trois équivalent verres de vin.</p>	

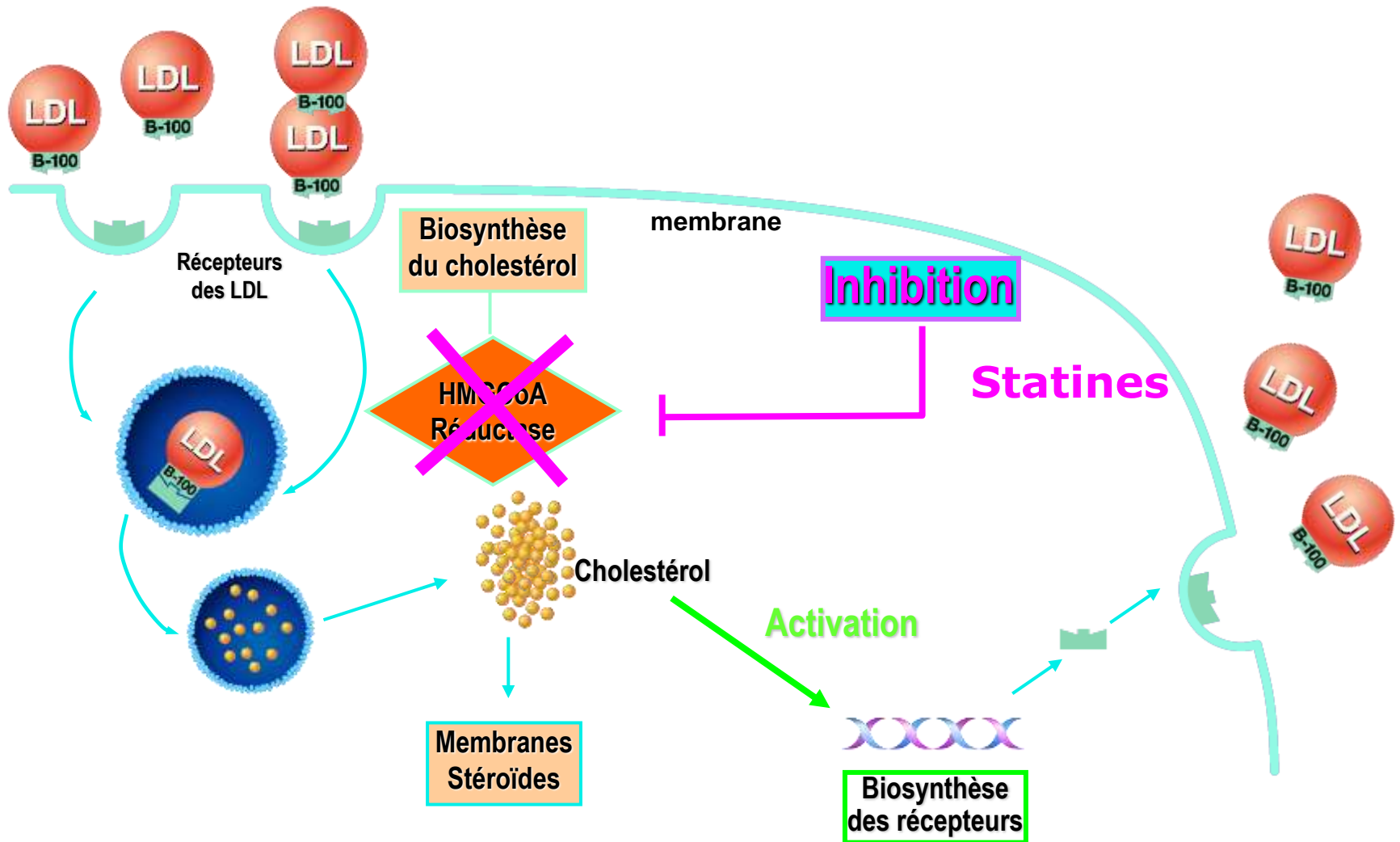
Traitement médicamenteux

- 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, la pravastatine, la fluvastatine, l'atorvastatine.

Mécanisme d'action général : action ciblée sur le LDL Cholestérol



Les fibrates

- Diminuent la synthèse hépatique des lipoprotéines riches en triglycérides et augmentent leur catabolisme.
- Augmentent la lipolyse (diminuent les triglycérides)
 - ↑ la LPL
 - ↓ les triglycerides et les VLDL dans le plasma
 - ↓ la synthèse hépatiques des apoC-III
 - ↑ l'apoA-I et l'apoA-II
 - ↑ les HDL-C
- **Exemple:**
 - fénofibrate, le bézafibrate, le ciprofibrate

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

Acide Nicotinique:

- Réduit le taux des TG et du cholestérol total
- ↑ la LPL
- ↑ les HDL-C
- Augmente la sécrétion biliaire du cholestérol

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

L'ATHEROSCLEROSE

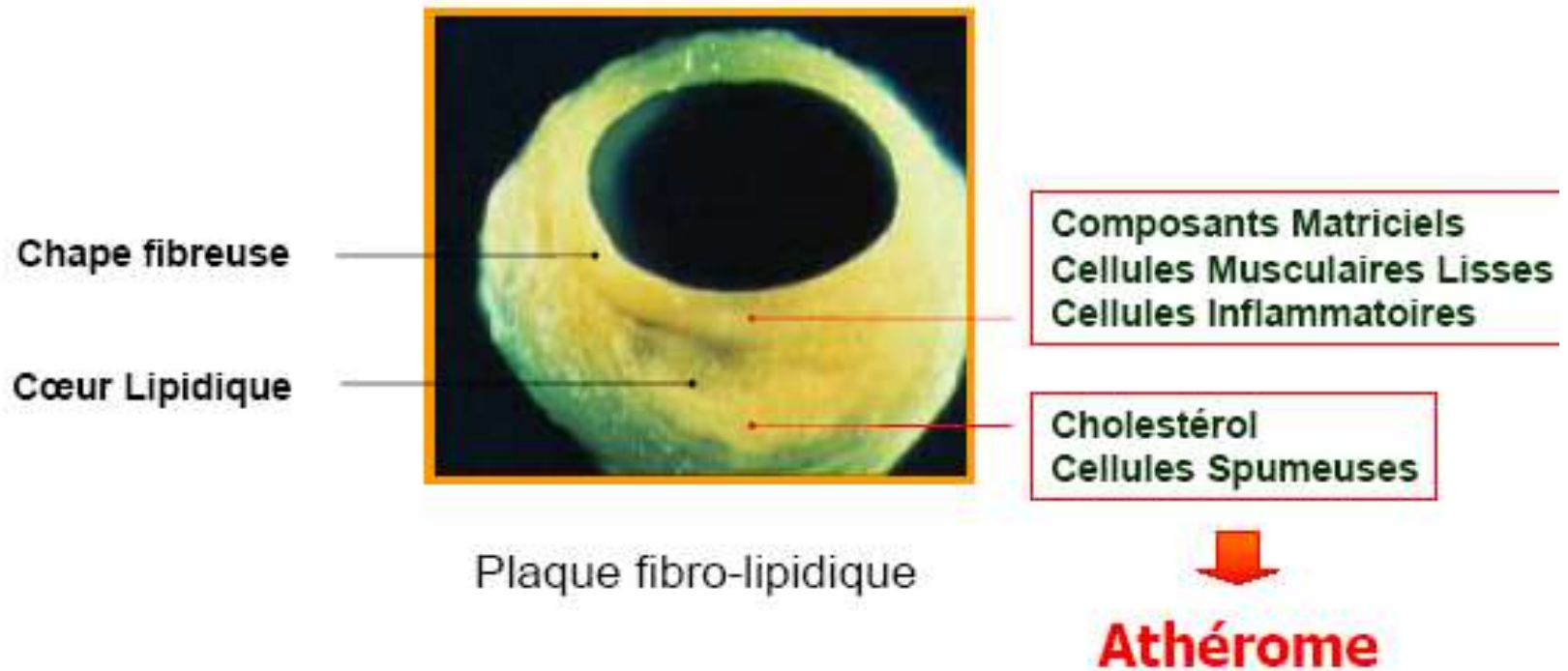
Définition

- Affection **grave**
 - Cause 50% de décès dans les pays industrialisés
 - 1^{ère} cause de mort
- C'est une **lésion des parois des artères** de gros et moyen calibre
- Touche 3 grands territoires vasculaires : **cœur, cerveau, membres inférieurs**
- Se complique de:
 - Coronaropathie ischémique (IDM)
 - Accidents vasculaires cérébraux (AVC)
 - Artérites des membres inférieurs
 - Atteinte rénale

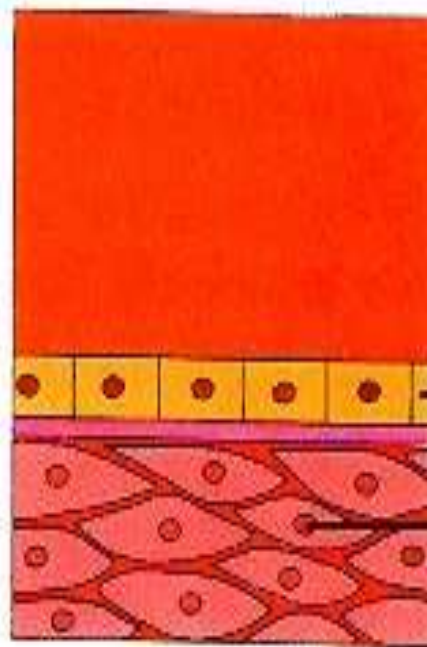
Athérosclérose : Définition

Lésion Artérielle = La Plaque d'Athérôme

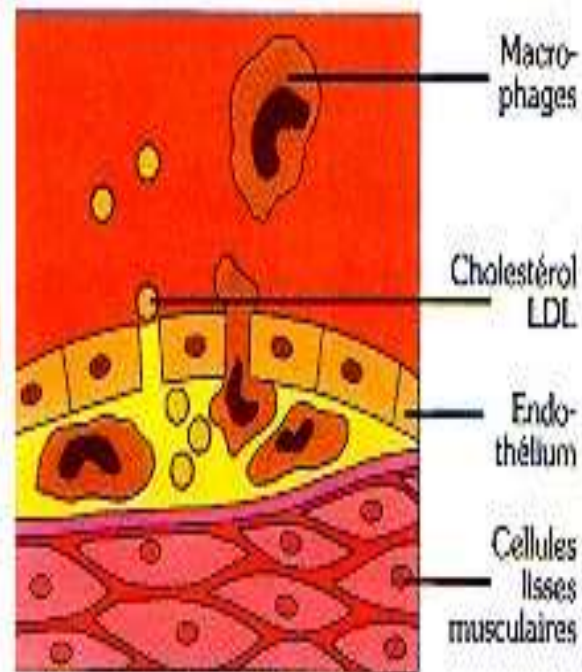
Remaniement de la paroi artérielle caractérisé par la présence de dépôts lipidiques extracellulaires et de cellules spumeuses.



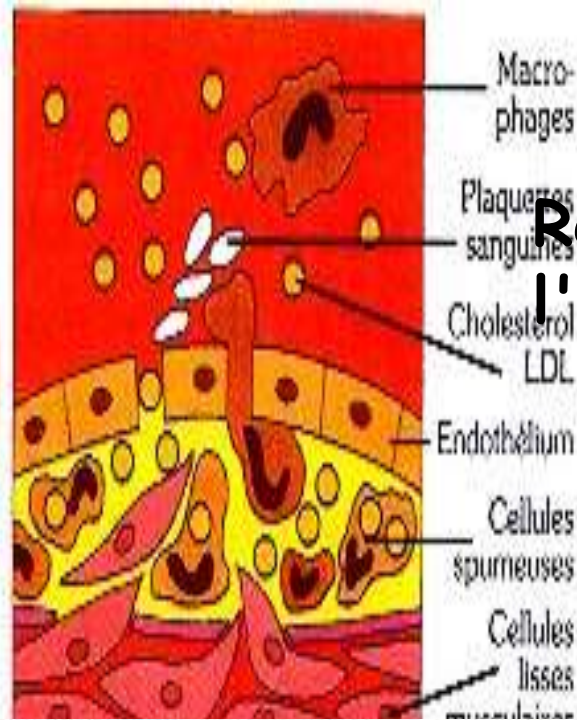
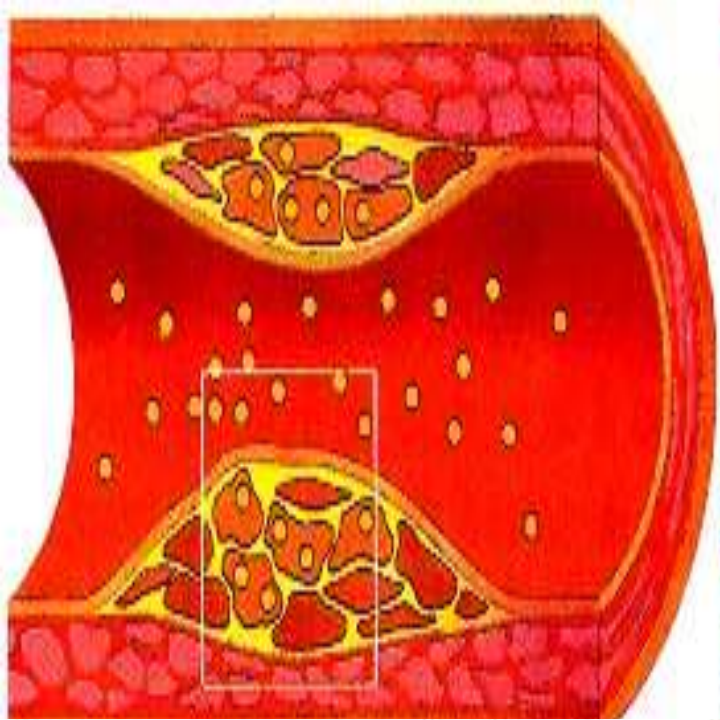




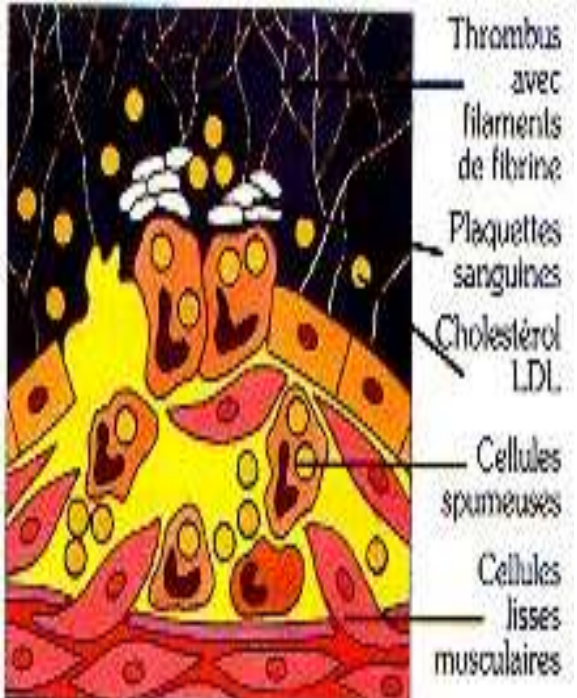
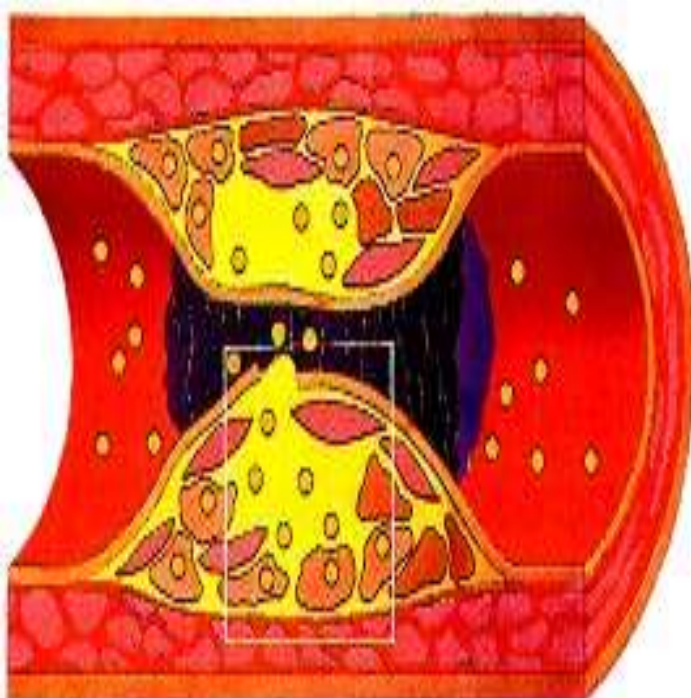
Artère normale



Début de l'athérosclérose



Rétrecissement de l'artère (sténose)



Dislocation de la plaque avec caillot sanguin (thrombus)

Athérosclérose

Maladie Chronique qui évolue en plusieurs Stades



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

années

20

40

60

La rapidité de l'évolution est fonction de l'intensité et de la durée de l'exposition aux agents d'agression.

Facteurs non modifiables

- Age
- Sexe
- Antécédents familiaux

Facteurs modifiables

- Dyslipidémies:
Hypercholestérolémie
- Tabagisme
- Hypertension artérielle
- Diabète
- Obésité
- Autres (nouveaux) facteurs

Relations dyslipidémies – maladies cardio-vasculaires.

• Cholestérol Total et LDL :

- Leur lien avec l' **athérosclérose** est bien établi,
- L'élévation du **Cholestérol Total et du LDL** est associée à une augmentation du **risque coronarien** de façon curvi-linéaire.
- Plusieurs études montrent que le risque coronarien était multiplié **par 2** lorsque le cholestérol total passait de **2 à 2,5** g/l et par 3 entre 2 et 3 g/l.
- Il ne semble pas exister de seuil à partir duquel le risque coronarien apparaîtrait.

- Concernant les autres localisations de la maladie athérosclérose, la relation est positive avec le risque d'artériopathie des membres inférieurs (mais **la cholestérolémie** est un facteur de risque moindre à ce niveau que **le tabac ou le diabète**).
- La relation est discutée concernant les accidents vasculaires cérébraux.

- **HDL-Cholestérol**

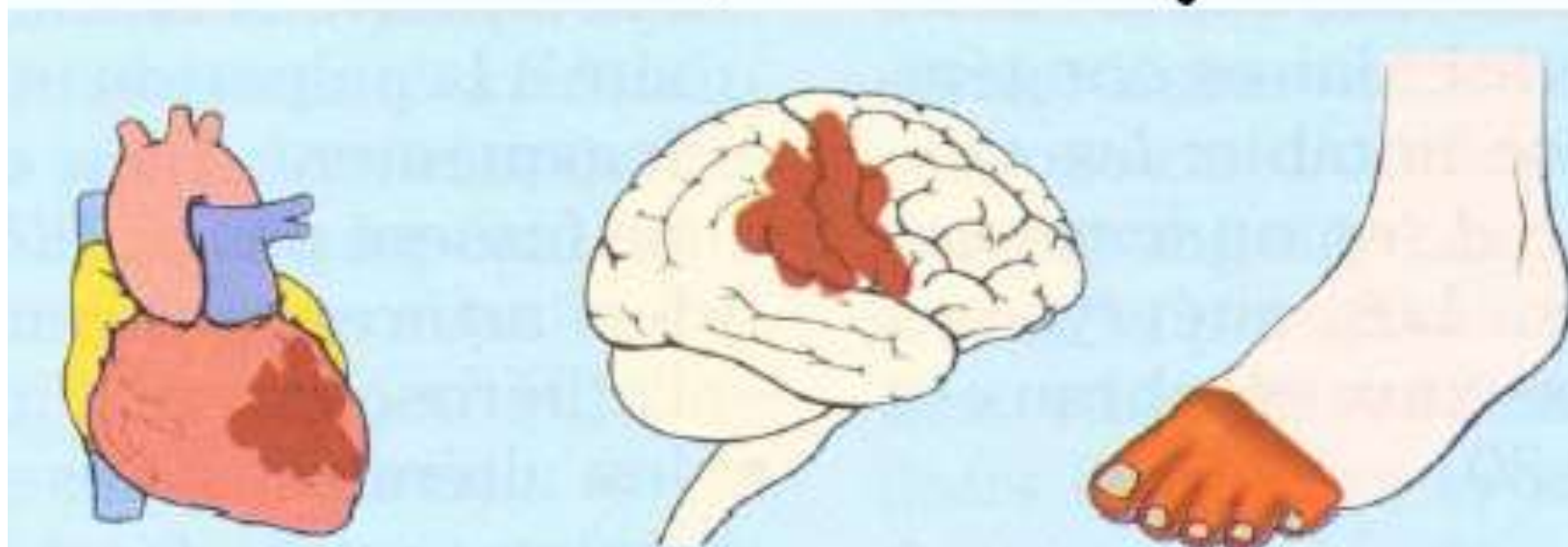
- L'augmentation des HDL est protectrice.
- les HDL est abaissée par le tabagisme et l'hypertriglycémie, à l'inverse les oestrogènes augmentent les HDL (ce qui explique la protection féminine vis à vis du risque coronarien, jusqu'à la ménopause)
- Du fait de cette relation inverse entre le risque coronarien et le LDL d'une part, le HDL d'autre part.
- il a été proposé d'utiliser les ratios [cholestérol / HDL] ou [LDL / HDL] en tant que prédicateurs de risque coronarien.

• TRIGLYCERIDES

- L'hypertriglycémie est associée à une augmentation du risque coronarien.
- Cependant, la relation entre triglycérides et risque coronarien est largement dépendante de l'effet d'autres facteurs de risque qui s'accompagnent souvent d'une élévation de la triglycémie : obésité, diabète, baisse des HDL, HTA, ...

Conséquences cliniques de l'athérosclérose

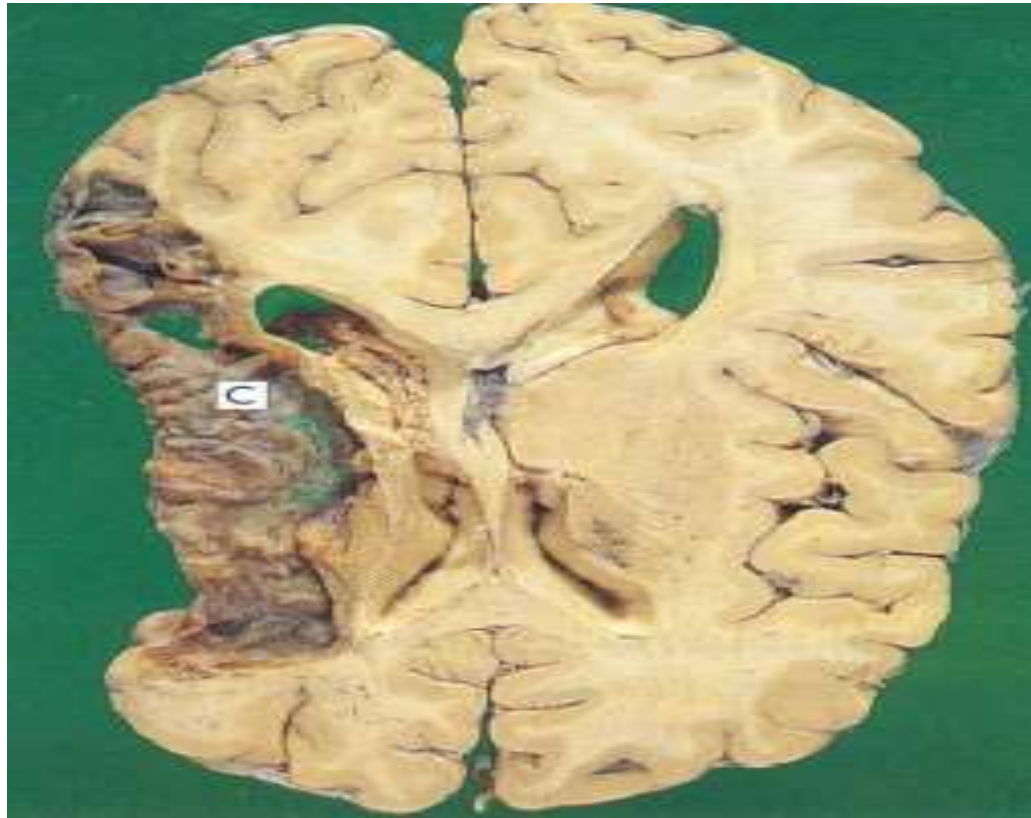
- Cardiopathies ischémiques,
- Accidents vasculaires cérébraux,
- Artérites des membres inférieurs, sont les manifestations majeures.



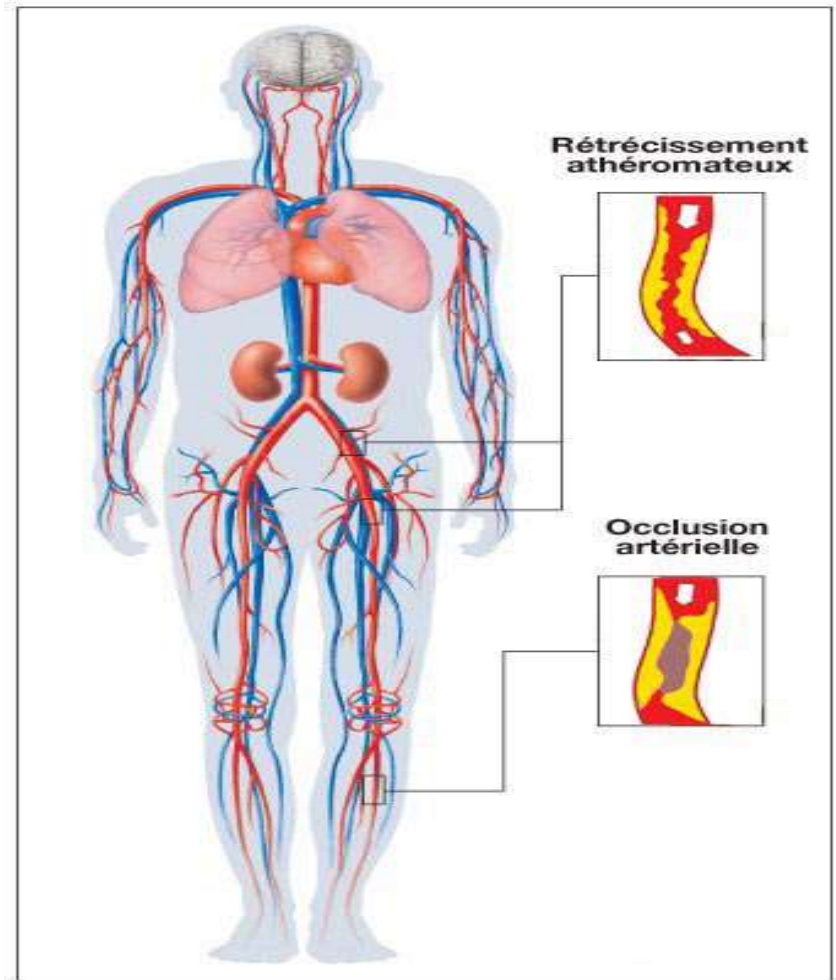
Myocardec infarci



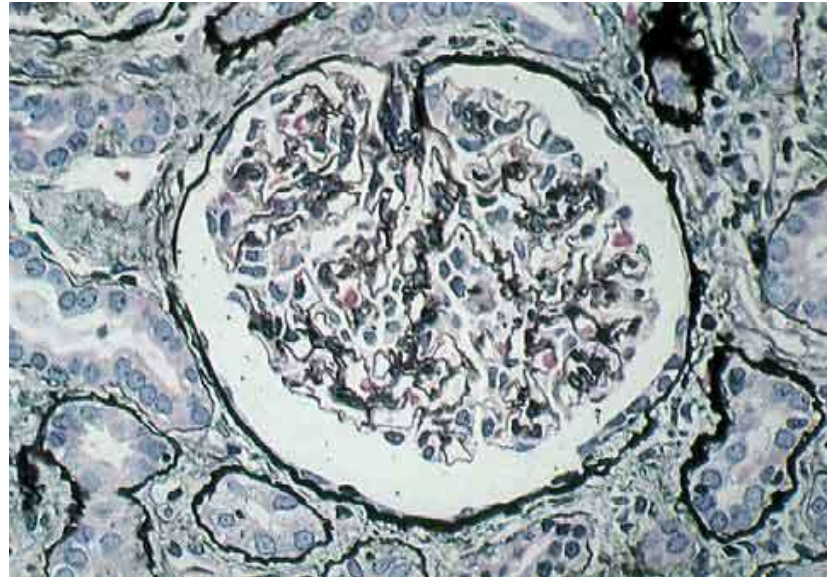
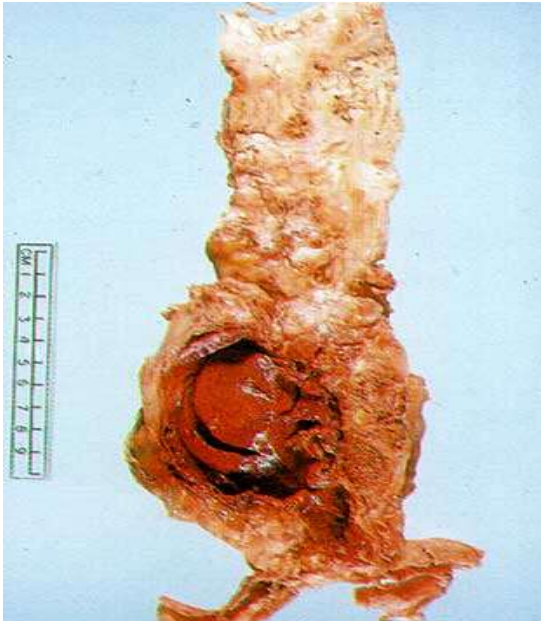
Ramollissement cérébrale



Artériopathie oblitérante des membres inférieurs



Atteinte rénale



Syndrome d'Hutchinson-Gilford

- **Vieillessement accéléré;**
- **Athérosclérose accélérée**
- **Atteint 1 nouveau-né sur 8 millions (100 cas connus depuis les années 1880);**
- **Espérance de vie: rarement plus de 16 ans;**
- **Les enfants vieillissent typiquement 6 à 8 fois plus rapidement que la normale;**
- **Maladie causée par une mutation affectant une protéine impliquée dans la division cellulaire.**

