

Cours De Résidanat

Sujet : 23

Les dyslipidémies

OBJECTIFS

1. Indiquer la prévalence globale des dyslipidémies et leur part dans la morbi-mortalité cardiovasculaire.
2. Indiquer la fréquence des hyperlipoprotéinémies familiales.
3. Expliquer les mécanismes physiopathologiques, génétiques et environnementaux des hyperlipoprotéinémies.
4. Expliquer les conséquences physiopathologiques vasculaires et extravasculaires des dyslipidémies.
5. Identifier les sujets à risque nécessitant le dépistage d'une hyperlipidémie.
6. Planifier l'exploration d'une anomalie lipidique.
7. Interpréter les résultats d'un bilan lipidique.
8. Préciser à partir des données cliniques et paracliniques le type d'une hyperlipoprotéinémie selon la classification de Fredrickson ainsi que son risque évolutif.
9. Réunir les arguments cliniques et paracliniques en faveur d'une hyperlipoprotéinémie secondaire.
10. Identifier les éléments du syndrome métabolique (selon les critères actualisés de l'International Diabetes Federation) chez un patient présentant une dyslipidémie.
11. Décrire le mode de transmission d'une hyperlipoprotéinémie familiale en vue d'établir un conseil génétique.
12. Evaluer le risque vasculaire chez un patient présentant une dyslipidémie.
13. Reconnaître chez un malade dyslipidémique les complications vasculaires et extravasculaires.
14. Prescrire les mesures hygiéno-diététiques selon le type d'hyperlipoprotéinémie.
15. Expliquer le mécanisme d'action des médicaments hypolipémiants (statines et fibrates).
16. Planifier la stratégie thérapeutique d'une hyperlipoprotéinémie primitive ou secondaire selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie.
17. Planifier la surveillance au long cours d'un patient ayant une dyslipidémie.
18. Planifier une stratégie de prévention primaire des maladies cardiovasculaires (consommation de sucre, sel et lipides, tabac, activité physique...).

I. INTRODUCTION

Les dyslipidémies sont des désordres du métabolisme des lipoprotéines. Elles se traduisant **biologiquement par élévation du LDL-cholestérol et des triglycérides et/ou une baisse du HDL-cholestérol.**

Les dyslipidémies sont **fréquentes** : en Tunisie, en 2001, la prévalence de l'hypercholestérolémie a été estimée à 14,3 %. La prévalence de l'hypertriglycéridémie était de 13,6 %. Les femmes sont plus touchées que les hommes.

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.

Le traitement des dyslipidémies primitives repose sur la **prescription diététique** (élément central et indispensable) et les **médicaments**.

Les dyslipidémies nécessitent un dépistage et une prise en charge adéquate par tout médecin, généraliste ou spécialiste.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Rappel physiologique :

1. Les principales fractions lipidiques circulantes :

- le cholestérol (utilisé par les cellules pour la production et le maintien des membranes cellulaires et la fabrication de différentes substances endogènes, tels que les hormones stéroïdiennes et les acides biliaires),
- les triglycérides (utilisés par la cellule pour la production d'énergie et le stockage de composés énergétiques),
- les phospholipides (constituants membranaires),
- les acides gras libres : se substituant aux triglycérides comme source d'énergie cellulaire, ils servent à la synthèse des corps cétoniques.

Les lipides, (composés hydrophobes) ne peuvent circuler à l'état libre dans le plasma(milieu hydrophile). Ils sont donc transportés d'un tissu à l'autre par les lipoprotéines (LP).

2. Les lipoprotéines (figure 1)

Les lipoprotéines sont des particules globulaires de haute masse moléculaire, présentant :

- une couche externe hydrophile formée d'une monocouche de phospholipides et de cholestérol libre,

- un cœur hydrophobe formé de lipides apolaires (triglycérides et esters du cholestérol)
- et d'apoprotéines.

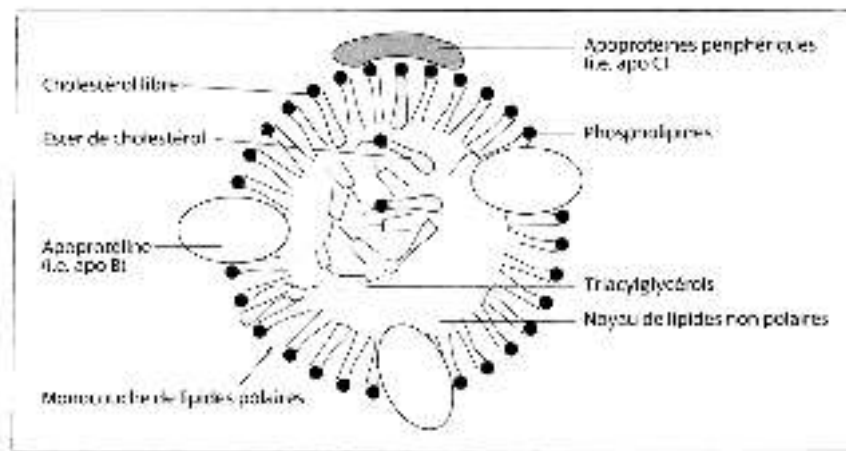


Figure 1 : Structure générale des lipoprotéines

La densité et la migration électrophorétique des lipoprotéines sont variables selon leur composition en lipides et apoprotéines. On distingue 5 principaux types de lipoprotéines.

1. les chylomicrons, responsables du transport des lipides alimentaires des intestins aux tissus, contiennent **90% de triglycérides** d'origine **exogène** et présentent notamment à leur surface l'**apoprotéine B48, E et CII**.
2. les VLDL (very low density lipoproteins, ou lipoprotéines de très faible densité) fabriquées et sécrétées par le foie, les VLDL (very low density lipoproteins, ou lipoprotéines de très faible densité) transportent les triglycérides et le cholestérol endogène et une partie du cholestérol issu des remnants des chylomicrons.
Elles sont caractérisées par la présence d'une **apoprotéine B100** et d'une **apoprotéine CII**. Elles participent à la voie endogène des lipoprotéines, du foie vers les tissus périphériques.
3. les IDL (intermediary density lipoproteins ou lipoprotéines de densité intermédiaire) sont issues de l'hydrolyse des VLDL par la lipoprotéine lipase (LPL), présente au niveau des cellules endothéliales du réseau vasculaire.
4. les LDL (low density lipoproteins ou lipoprotéines de densité faible) sont issues des VLDL et IDL appauvris en triglycérides et donc riches en **cholestérol**.
Les LDL sont hétérogènes dans la distribution de leur taille, de leur densité et de certaines de leurs propriétés. Même si toutes les LDL sont athérogènes, les LDL petites et denses sont considérées comme étant la sous-population la plus athérogène.
5. Les HDL (high density lipoproteins ou lipoprotéines de densité élevée) captent le cholestérol membranaire (sous forme de cholestérol libre) au niveau de l'ensemble des tissus en l'occurrence les parois artérielles et le ramènent au foie. L'enzyme la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) est primordiale pour la maturation et le fonctionnement des particules HDL.
6. Autres lipoprotéines :
 - LPa : est une particule LDL modifiée formée de l'Apo (a) liée à l'Apo B100 et ayant une homologie avec le plasminogène. Elle est associée au développement des maladies cardiovasculaires et cérébro-vasculaires.

- **LP_x** : lipoprotéine riche en cholestérol biliaire retrouvée en cas de cholestase.

3. les apoprotéines

En plus de leur rôle de structure, elles servent à la reconnaissance des lipoprotéines par des récepteurs situés au niveau de la membrane cellulaire des hépatocytes et des cellules périphériques et confèrent aux lipoprotéines leur capacité de réguler les enzymes du métabolisme lipidique.

Les principales apoprotéines sont :

- **L'Apo A-I** : principalement présente dans les HDL, corrélée positivement avec le cholestérol HDL2, véritable fraction anti-athérogène. Elle active la LCAT (lécithine-cholestérol-acyl-transférase). Elle joue un rôle fondamental dans le transport inverse du cholestérol.
- **L'Apo B100** : présente surtout dans les LDL, mais aussi les VLDL et les IDL. Elle est corrélée positivement avec le LDL-cholestérol, c'est-à-dire la fraction athérogène.
- **L'Apo B48** : entre dans la structure des chylomicrons.
- **L'Apo CII** : cofacteur d'activation de la lipoprotéine-lipase, présente dans les VLDL et les chylomicrons.
- **L'Apo CIII** : cofacteur d'inhibition de la LPL
- **L'Apo E** : responsable de la captation des IDL (remnants des VLDL) au niveau du foie

4. Métabolisme et devenir des lipoprotéines :

Le métabolisme des lipoprotéines est complexe et fait intervenir de nombreux récepteurs et enzymes. Il peut être divisé schématiquement en trois voies :

- la voie exogène (de l'intestin vers les tissus périphériques),
- la voie endogène (du foie vers les tissus périphériques)
- et le transport inverse du cholestérol (des tissus vers le foie).

Pendant leur voyage dans la circulation, les lipoprotéines subissent des modifications complexes qui affectent leur composition, leur structure et leur fonction. Arrivées à destination, les lipoprotéines sont captées par des récepteurs spécifiques ou non spécifiques, afin de délivrer leur contenu aux cellules.

a) La voie des lipides exogènes (figure 2A) :

Le transport des lipides exogènes aux tissus est assuré par les **chylomicrons**.

Après un repas, les lipides alimentaires sont hydrolysés dans l'intestin transformés en micelles par les acides biliaires (rôle des lipases salivaire, gastrique et pancréatique) puis absorbés par les cellules épithéliales intestinales où ils seront réestérifiés et assemblés à l'aide de **l'apo B-48** pour former des chylomicrons.

Les chylomicrons sont sécrétés dans la lymphe puis dans la circulation sanguine. Au niveau des capillaires des muscles et du tissu adipeux, les **triglycérides** contenus dans les chylomicrons sont hydrolysés en acides gras par la **lipoprotéine lipase (LPL)**, ancrée dans l'endothélium capillaire, activée par l'apo CII, pour stockage ou production d'énergie.

Puisque seuls les triglycérides ont été hydrolysés, le résidu (remnant) sera enrichi en esters du cholestérol et en **Apo E**. Les remnants de chylomicrons sont captés au niveau du foie via le récepteur LDL, pour y livrer **le cholestérol alimentaire** qui rejoint le pool du cholestérol total hépatique.

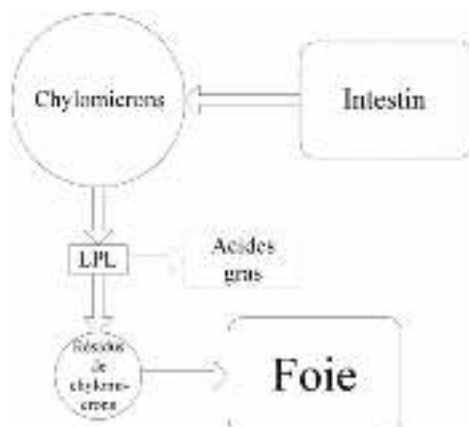


Figure 2A. La voie des lipides exogènes.

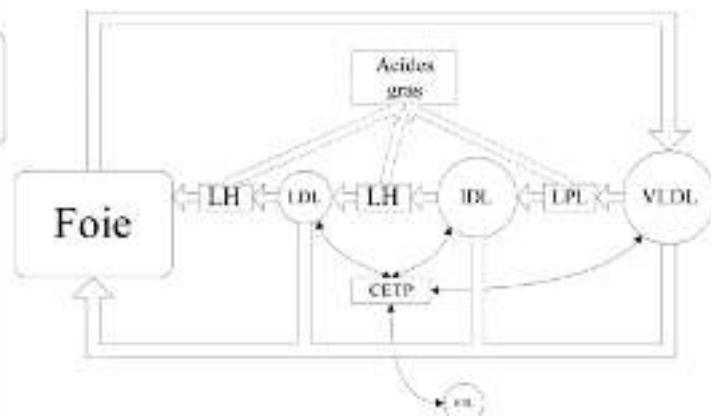


Figure 2B. La voie des lipides endogènes.

b) La voie des lipides endogènes (figure 2B) :

En période interprandiale, les besoins en triglycérides des tissus périphériques sont assurés par les triglycérides endogènes, synthétisés ou transitant par le foie à partir des glucides, qui sont acheminés dans la circulation par les VLDL.

Comme les chylomicrons, les VLDL sont hydrolysées dans les capillaires par la LPL, qui les appauvrit en triglycérides pour en faire des remnants de VLDL ou **IDL**. Les acides gras libérés serviront de source d'énergie.

La majorité des IDL va subir dans le foie l'hydrolyse de leurs triglycérides par l'action de la lipase hépatique (LH) et reviennent à la circulation sous forme de LDL.

A l'état physiologique, des échanges de TG contre une quantité équimolaire de cholestérol, se produisent entre les lipoprotéines riches en TG avec le HDL et le LDL. Ces échanges sont médiés par la Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP). Ce phénomène se trouve accentué en cas d'hypertriglycéridémie et de résistance à l'insuline.

La **lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT)** agit sur les LDL pour estérifier le cholestérol qu'elles contiennent.

La lipogénèse est la synthèse des triglycérides à partir des substrats glucidiques et des triglycérides endogènes. Elle se fait dans le foie et le tissu adipeux et elle est favorisée par l'insuline qui (en période post prandiale) stimule la synthèse des triglycérides au niveau du foie en incorporant les substrats amenés par les chylomicrons et le glucose. Elle stimule la lipoprotéine lipase pour incorporer les acides gras dans le tissu adipeux.

Par contre, pendant la période de jeûne, le glucagon et les catécholamines activent la lipase hormono-sensible favorisant la lipolyse et la libérant les AGL.

Les LDL transportent 3/4 du cholestérol total circulant. La fonction des LDL est de fournir du cholestérol aux **cellules extra hépatiques** par l'intermédiaire d'un récepteur LDL qui reconnaît l'apoB100. Le cholestérol rentre dans la composition membranaire, sert de précurseur aux hormones stéroïdiennes et régule la synthèse des récepteurs LDL. L'internalisation de la particule de LDL dans la cellule et la lyse lysosomiale du complexe LDL-récepteur, conduisent à l'augmentation du **cholestérol intra-cellulaire**, dont l'une des principales conséquences est l'**inhibition de l'HMG CoA réductase** (3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl CoA réductase),

enzyme-clé de la synthèse du cholestérol. Il existe ainsi une régulation de l'apport de cholestérol aux cellules par le taux intracellulaire de cholestérol libre.

La demi-vie moyenne des LDL est d'environ 2,7 jours. Ce temps peut être augmenté dans le cas de pathologies diminuant la clairance des LDL, comme l'hypercholestérolémie familiale.

L'épuration des LDL est assurée par les récepteurs hépatiques de l'apoprotéine B, eux-mêmes dégradés par la **proprotéine convertase subtilisine/kexine 9** ou **PCSK-9**, protéase clé qui permet de réguler le taux des récepteurs des LDL

c) Le transport inverse du cholestérol (figure 3) :

Il repose essentiellement sur les HDL.

Les **HDL natives**, de forme discoïdale, sont synthétisées par le foie et l'intestin. Les apoprotéines composant la partie protéique des HDL sont synthétisées par le foie et proviennent également de l'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL par les lipases.

Dans la circulation, les HDL fournissent aux lipoprotéines riches en triglycérides, l'Apo CII, nécessaire à l'action de la lipoprotéine lipase et s'enrichissent en **Apo AI**.

La particule HDL reçoit du cholestérol provenant des tissus périphériques (dégradation des membranes cellulaires) et de l'hydrolyse des autres lipoprotéines, mais aussi via d'autres récepteurs présents notamment dans les macrophages et les tissus stéroïdogéniques. Ce cholestérol est estérifié par la **LCAT** (lécithine cholestérol acyl transférase) et migre au centre de la particule HDL qui prend une forme sphérique. Ces petites HDL sphériques sont appelées **HDL3**.

Au fur et à mesure que les HDL reçoivent du cholestérol, leur taille augmente. Les esters du cholestérol peuvent par la suite être échangés contre des triglycérides entre les HDL et les lipoprotéines contenant l'apo B-100 par l'action de la **Cholesterol Ester-Transfer Protein (CETP)**.

Les **HDL2** plus volumineuses, plus riches en triglycérides et chargées en cholestérol estérifié sont captées par le foie et les tissus stéroïdogéniques pour y être métabolisées. Ces HDL2 sont physiologiquement les plus importantes car leur taux est corrélé négativement avec la morbidité et la mortalité coronarienne. Après avoir livré ses esters du cholestérol, la particule HDL se retrouve à nouveau en circulation et redevient disponible pour recevoir des esters du cholestérol. La LH est capable d'hydrolyser les triglycérides contenus dans les HDL.

Dans le foie, le cholestérol sera transformé en sels biliaires ou directement excrété dans la bile, alors que dans les tissus stéroïdogéniques, le cholestérol sera transformé en hormones stéroïdiennes.

Les **apo AI, AIV, CII, CIII et E** peuvent subir des échanges avec les autres classes de lipoprotéines. Si elles sont relâchées en circulation, elles peuvent servir de constituants de base pour la formation des HDL naissantes.

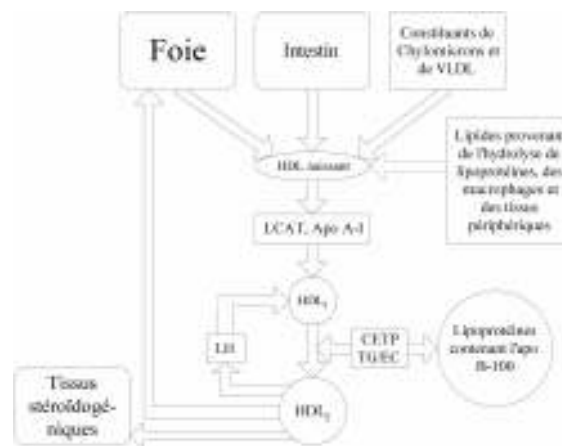
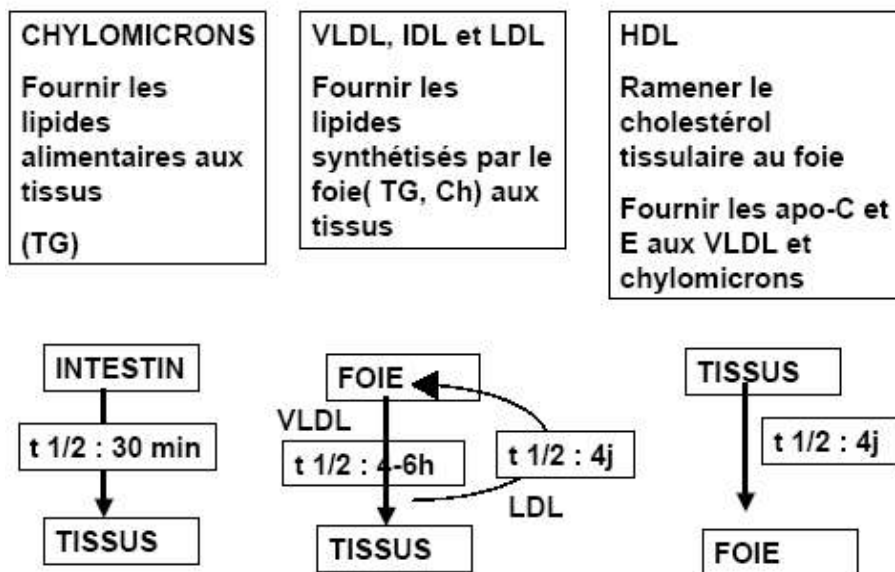


Figure 3. Transport inverse du cholestérol.

Figure 4 :

FONCTIONS ESSENTIELLES DES LIPOPROTEINES



B. Mécanismes des dyslipidémies :

1. Dyslipoprotéinémies primitives : Les dyslipidémies familiales résultent de facteurs génétiques, transmis de manière dominante, récessive ou polygénique.

a) Les formes monogéniques : Anomalies génétiques rares, pouvant intéresser la régulation ou l'expression d'un ou de plusieurs gènes du métabolisme des lipoprotéines.

- Gènes codant pour les apoprotéines AI, AII, B...
- Gènes des récepteurs membranaires aux lipoprotéines (récepteur aux LDL)
- Gène des enzymes de synthèse (HMG CoA réductase), de transformation (lipoprotéine lipase : LPL), de transfert (lécithine cholestérol acyl transférase : LCAT), PCSK-9...
- Gènes codant pour les facteurs nucléaires (PPARδ).

b) Les formes polygéniques communes : Les plus fréquentes (prévalence environ 1%). Elles sont la conséquence de l'interaction entre des anomalies génétiques mineures affectant l'absorption intestinale du cholestérol, la synthèse des acides biliaires ou du cholestérol, la synthèse ou le catabolisme des LDL et des facteurs environnementaux (alimentation riche en acides gras saturés et en cholestérol).

2. Dyslipoprotéïnémies secondaires :

- Obésité avec insulino-résistance, insulino-pénie
- Ethylisme
- Troubles hormonaux : hypothyroïdie, hypercorticisme, hyperoestrogénie.
- Maladies hépatiques et rénales.
- Prise de certains médicaments : trithérapie du SIDA, corticothérapie, pilule contraceptive

C. Conséquences physiopathologiques :

1. L'athérosclérose :

L'athérosclérose est une réponse inflammatoire chronique de la paroi artérielle à une lésion endothéliale, quelle qu'en soit la nature. Le risque d'athérosclérose dépend de l'élévation du taux de cholestérol LDL et/ou de la diminution du taux du cholestérol HDL.

a) Principaux facteurs favorisant l'initiation et le développement de l'athérome :

- *Une lésion endothéliale* (mécanique, hémodynamique, anoxique, chimique, auto-immune, métabolique...) est indispensable à la constitution des lésions. Elle entraîne l'augmentation de la perméabilité de l'endothélium et l'adhérence de plaquettes.
- *Les lipides* : la présence de particules LDL en excès dans le plasma, les expose à une dégradation oxydative. Les LDL oxydées s'accumulent dans l'intima et ont une toxicité directe sur les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses.
- *L'inflammation et la thrombose* : les LDL oxydées induisent l'activation de facteurs de l'inflammation et thrombogènes : protéine C réactive, fibrinogène, lipoprotéine(a), molécules d'adhésion, cytokines....

Des monocytes adhèrent à l'intima, la pénètrent, phagocytent les lipides libérés et se transforment en **macrophages spumeux**. Des facteurs de croissance sont produits. Ils entraînent la migration des cellules musculaires de la media vers l'intima, leur multiplication, l'élaboration d'une matrice extra cellulaire collagène sur laquelle se déposent des sels minéraux (en particulier du calcium).

Des complications surviennent dès que l'intima est ulcérée (thrombose et embolies) et que les lames élastiques sont détruites (anévrisme).

b) Stades de la plaque d'athérome :

La classification de l'American Heart Association distingue 6 stades lésionnels successifs :

I. Des macrophages spumeux (ayant accumulé des lipides dans leur cytoplasme) isolés apparaissent dans la couche sous-endothéliale de l'intima. (Stade le plus précoce, il est seulement microscopique).

II. Strie lipidique : première lésion vue à l'examen macroscopique. Ces lésions allongées jaunâtres, planes, parallèles au flux sanguin, sont vues à l'ouverture de l'artère. Elles sont

constituées de macrophages spumeux groupés en petits amas dans la couche sous-endothéliale de l'intima.

III. Des lipides extra cellulaires s'accumulent en faible quantité à côté des macrophages spumeux.

IV. Les lipides extracellulaires sont plus abondants. Ils comportent des fentes de cristaux de cholestérol, sans réaction fibreuse.

V. La plaque d'athérome compliquée : plaque fibrolipidique de taille variable, jaunâtre, elle fait saillie dans la lumière de l'artère. Elle est souvent calcifiée. Sa section montre un centre lipidique, constitué de cellules spumeuses et de fentes de cristaux de cholestérol, entouré d'une gaine fibreuse constituée de fibres de collagène enserrant des cellules musculaires lisses. On y trouve aussi des lymphocytes T. L'endothélium recouvrant la plaque est intact.

VI. La plaque d'athérome compliquée par :

- ulcération : rupture de l'endothélium,
- hémorragie dans la plaque,
- thrombose.

c) Conséquences de la plaque d'athérome et de ses complications :

Sténose de la lumière des artères musculaires de calibre moyen (coronaires, rénales, cérébrales). Elle cause l'ischémie progressive et donc l'hypoxie des territoires irrigués par l'artère.

Anévrysmes dus à la destruction des lames élastiques et à l'atrophie et la fibrose de la média, qui entraînent une dilatation de la lumière vasculaire appelée anévrisme. Un thrombus peut se former dans cette cavité.

Dissection artérielle de l'aorte ou de ses branches principales : se produit dans l'épaisseur de la média entre les 2/3 internes et le 1/3 externe. Le sang s'y introduit et y circule à partir d'une ulcération intimale.

Thrombose : survient sur une plaque ayant perdu son revêtement endothélial.

Dans les artères de faible calibre, la thrombose sur une sténose athéromateuse, entraîne souvent un infarctus ou une gangrène.

Sur l'aorte et ses collatérales volumineuses, notamment lorsqu'un anévrisme s'est développé, la thrombose est susceptible de donner lieu à des embolies crurales.

Embolies sont favorisées par l'ulcération intimale. Les embolies sont crurales (constituées d'un thrombus sanguin), plaquettaires ou athéromateuses.

2. Dépôts lipidiques extravasculaires :

Les conséquences des hyperlipoprotéïnémies dépendent du contenu des lipoprotéines en cholestérol ou en triglycérides.

- **Excès en cholestérol :** Aux atteintes vasculaires peuvent s'associer des dépôts extravasculaires : sous cutanés, oculaires
- **Excès en triglycérides :** les dépôts de TG en dehors du tissu adipeux est à la base du concept de lipotoxicité touchant essentiellement le foie (stéatose et stéato-hépatite NASH) et le pancréas (pancréatite aiguë si TG > 10 g/l et diabète de type 2)

III. 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 recontrôlé **tous les 5 ans**.

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 aigue récidivante, diabète de type 2

C. Diagnostic biologique :

Le dépistage et le diagnostic d'une dyslipidémie reposent sur l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL).

1. Conditions du prélèvement :

Pour être fiable, l'EAL exige certaines précautions. Elle doit être réalisée :

- Après un jeûne strict de 12 h (+++).
- Sous régime normal depuis au moins 3 jours, sans prise d'alcool.
- En évitant tout médicament qui interfère avec le métabolisme des lipoprotéines.
- En dehors d'un épisode infectieux ou inflammatoire aigu.
- En période métabolique stable.
- A distance d'une grossesse.

Le bilan sera répété 1 à 3 fois, à 1 mois d'intervalle.

2. Exploration d'une anomalie lipidique (EAL):

L'EAL comprend

- aspect du sérum à jeun : clair, opalescent ou lactescent.
- les dosages du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-cholestérol.

On peut calculer le LDL-cholestérol par la formule de Friedewald:

$$\text{LDL-cholestérol} = \text{cholestérol total} - \text{HDL-cholestérol} - \text{TG}/5 \text{ (en g/l)}$$

$$\text{LDL-cholestérol} = \text{cholestérol total} - \text{HDL-cholestérol} - \text{TG}/2,2 \text{ (en mmol/l)}$$

Attention : cette formule n'est utilisable que si les TG < 4 g/l (si les TG > 4 g/l, il est possible de doser *directement* le cholestérol des LDL).

On peut également avoir recours au non HDL-cholestérol :

$$\text{Non HDL-cholestérol} = \text{Cholestérol total} - \text{HDL-cholestérol} = \text{LDL-cholestérol} + 0,3 \text{ g/l}$$

$$\text{Soit LDL-cholestérol} = \text{non HDL-cholestérol} - 0,3 \text{ g/l}$$

3. 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).

4. Typage de l'hypertriglycéridémie :

Le prélèvement sanguin est réalisé après un jeûne de 12 heures. On recueille le sérum après centrifugation:

- Un aspect trouble ou opalescent est synonyme d'hypertriglycémie.

On fait décanter le sérum pendant 24 heures, dans un tube à essai, en position verticale à 4°C :

- La présence d'une couche crémeuse surnageante (le collet) avec le reste du plasma qui est clair, traduit une hyperchylomicronémie.
- Si le sérum a un aspect trouble sans collet : présence de VLDL
- Si le sérum a un aspect trouble avec collet : chylomicrons + VLDL.

5. Autres examens :

- Lipidogramme (électrophorèse des lipides) sur gel d'agarose ou de polyacrylamide. Elle permet de distinguer :
 - 1 : Chylomicrons
 - 2 : Bande Pré β des VLDL
 - 3 : Bande intermédiaire des IDL
 - 4 : Bande β des LDL
 - 5 : Bande α des HDL

Les indications de cet examen sont limitées en pratique courante.

- Dosage des apoprotéines (apo AI, apo B100, Lp(a)...). Permet d'explorer le risque d'athérosclérose. Ne fait pas partie de l'EAL. N'est pas de pratique courante.
- Calcul du cholestérol-non-HDL = cholestérol total - HDL-Cholestérol = LDL-C + 0,3 g/l
- *A côté du dosage des lipides circulants, ce premier bilan devra nécessairement comporter une enquête alimentaire et une enquête familiale.*

D. Classification des hyperlipoprotéinémies

1. 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 : Hypertriglycémie exogène (hyperchylomicronémie familiale).

Type IIa : Hypercholestérolémie pure (LDL cholestérol).

Type IIb : Hyperlipoprotéinémie combinée (LDL et VLDL).

Type III : Dys- β lipoprotéinémie (IDL).

Type IV : Hypertriglycémie endogène (VLDL).

Type V : Hypertriglycémie mixte (chylomicrons et VLDL).

Remarque 1 : l'expression phénotypique d'une hyperlipoprotéinémie peut varier d'un membre de la famille à l'autre, ou dans le temps chez un même individu, en fonction des facteurs d'environnement.

Remarque 2 : certains de ces phénotypes biologiques regroupent des génotypes multiples et un malade porteur d'une anomalie génétique unique peut présenter au fil du temps des

phénotypes lipidiques multiples. Il n'y a pas de corrélation stricte génotype-phénotype dans le domaine des dyslipidémies.

Remarque 3 : Ces classifications ne recensent que les hyperlipidémies évidentes au bilan lipidique de base et laissent échapper les **hypolipidémies**, comme les hypoalphalipoprotéïnémies (\downarrow HDL, \downarrow Apo AI), ou les **élévations de la lipoprotéine(a)** qui s'accompagnent d'une élévation du risque vasculaire malgré la normalité possible des taux de cholestérol et des triglycérides.

Remarque 4 : cette classification ne permet pas de distinguer entre une forme primitive et secondaire.

2. Classification de De Gennes:

C'est également une classification phénotypique. Elle se base sur le rapport entre le taux de cholestérol et triglycérides (CT/TG en g/l). elle est plus simple à utiliser en pratique car elle guide le choix thérapeutique.

Elle distingue 3 classes d'hyperlipidémie:

- **Hypercholestérolémie pure: $CT/TG > 2,5$**
 - augmentation isolée du LDL-cholestérol (type IIa) fréquent : forme familiale, majeure ou formes mineures.
 - hyperHDLémie (\uparrow HDL-cholestérol et Apo AI) : rare.
- **Hypertriglycéridémie pure : $TG/CT > 2,5$**
 - Hyperchylomicronémie (hypertriglycéridémie exogène) : type I
 - Hypertriglycéridémie endogène: type IV
 - Hypertriglycéridémie mixte (endogène et exogène: type V
- **Hyperlipidémie mixte : rapport $\leq 2,5$**
 - la plus fréquente: hyperlipémie type IIb.
 - rarement un type III : correspond à la dysbétalipoprotéïnémie familiale.

IV. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE:

Il importe de distinguer les hyperlipoprotéïnémies primitives des formes secondaires.

A. Enquête étiologique:

Elle repose sur l'interrogatoire et l'examen physique.

1. Interrogatoire:

- Antécédent familiaux de:
 - dyslipidémie: type, âge d'apparition, circonstances de découverte, traitement.
 - maladie cardiovasculaire: âge d'apparition, autres facteurs de risque cardiovasculaire.
- Antécédent personnels de:
 - Maladie cardiovasculaire : type, âge de survenue.
 - Pancréatite aigue.
- Maladie connue pouvant induire une dyslipidémie secondaire : insuffisance rénale ou hépatique, hypothyroïdie non équilibrée sous traitement substitutif...
- Traitement en cours pouvant induire une dyslipidémie.

2. Examen physique:

Le plus souvent pauvre.

* **signes d'hypercholestérolémie** : rares, présents dans les formes graves.

xanthomes plans, tendineux, tubéreux, gérontoxon, xanthélasma....

* **signes d'hypertrigycéridémie** : de fréquence variable.

hépatomégalie stéatosique, splénomégalie, xanthomes cutanés éruptifs des fesses, de l'abdomen et des membres, lipémie rétinienne au fond d'œil...

* **signes d'une maladie responsable de dyslipidémie secondaire.**

B. Hyperlipoprotéïnémies primitives

Nous décrirons successivement les trois grands phénotypes des dyslipidémies: les hypercholestérolémies pures, les hypertriglycéridémies pures et les hyperlipidémies mixtes.

1. Les hypercholestérolémies pures (type IIa)

a) Epidémiologie - Physiopathologie

L'hyperlipidémie de type II a correspond à deux entités :

Les formes monogéniques: hypercholestérolémies familiales à transmission autosomique dominante (50% des collatéraux du premier degré sont atteints).

* Le type 1 est le anciennement connu, lié à une mutation dans le gène codant pour le récepteur des apoprotéines B des LDL, résultant en une clairance diminuée des particules LDL circulantes. Plus de 900 mutations ont été identifiées avec un spectre très large de répercussions fonctionnelles.

La forme homozygote, ou double hétérozygote, extrêmement sévère est très rare (1/1 million). Elle correspond à une absence totale de l'expression du gène (mutation récepteur négatif) avec une incapacité cellulaire totale à fixer les LDL.

La forme hétérozygote plus fréquente (prévalence d'environ 1/500 individus) correspond à la production d'un récepteur avec une activité résiduelle variable, d'où une fixation insuffisante des LDL par leur récepteur.

- type 2 : Mutation dans le gène codant pour l'apoprotéine B 100 responsable d'un défaut de reconnaissance des particules LDL par leur récepteur. Moins fréquente et moins sévère que la précédente (prévalence 1/700).

- type 3 : Mutation activatrice du gène de la PCSK-9 (Proprotéine convertase subtilisin/kexin9) récemment décrite (prévalence 1/2500). A noter qu'une mutation inhibitrice (perte de fonction) de ce gène entraîne une augmentation du nombre des récepteurs à LDL entraînant une diminution des taux de LDL.

La forme polygénique commune, beaucoup moins sévère, mais beaucoup plus fréquente (1% de la population et 90% des hypercholestérolémies). Elle n'a pas de caractère familial marqué.

Elle résulte de l'interaction de facteurs **génétiques** et de facteurs **environnementaux** :

Facteurs génétiques : correspondent probablement à des mutations provoquant une faible répercussion fonctionnelle (déficit modéré des récepteurs, phénotypes particuliers de l'apoprotéine E (E 4/3)...).

Facteurs environnementaux : notamment l'excès d'apport alimentaire de cholestérol.

b) Clinique :

On distingue trois formes cliniques d'hypercholestérolémie selon la gravité de l'hypercholestérolémie :

*** Dans les formes sévères (formes homozygotes),** le début est précoce, pendant l'enfance, avant l'âge de 6 ans.

Ces formes réalisent le tableau classique de la **xanthomatose cutanéotendineuse hypercholestérolémique familiale (XCTHF)**: présence de dépôts vasculaires et extra-vasculaires de cholestérol.

- La manifestation clinique majeure est l'athérosclérose précoce, surtout coronarienne. Dans les formes homozygotes, les infarctus peuvent survenir au cours de la première décennie. L'espérance de vie au-delà de la deuxième décennie reste réservée.
- Les xanthomes plans (de couleur jaune orangé siégeant préférentiellement aux fesses et aux mains) ne s'observent que dans ces formes homozygotes.
- Les xanthomes tendineux (tendons d'Achille, tendons extenseurs des doigts) et les xanthomes tubéreux (coudes et genoux).
- Les xanthelasmas et gérontoxons sont souvent précoces.

*** Dans les formes hétérozygotes,** les symptômes apparaissent vers l'âge de 30 ans, mais les anomalies biologiques peuvent être détectées dès l'enfance.

Il existe une grande variabilité interindividuelle et intrafamiliale du phénotype et de la présentation clinique, attribuable à la sévérité de la mutation et aux autres facteurs de risque cardiovasculaire concomitants.

- Les infarctus sont déjà fréquents avant 40 ou 50 ans en l'absence de traitement.
- Pas de xanthomes plans.
- Xanthomes tendineux ou xanthomes tubéreux dès 30 ans, dans 75% des cas (**xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale : XTHF**).
- Xanthelasma et gérontoxon peuvent s'observer

*** Dans les formes polygéniques,** il n'y a habituellement pas de dépôt extravasculaire de cholestérol (pas de xanthomes).

Les formes polygéniques sont fréquemment révélées ou aggravées par des erreurs diététiques. L'augmentation du risque coronarien est modulée par le niveau de l'hypercholestérolémie et la présence d'autres facteurs de risque. Les complications cardiovasculaires sont plus tardives, au-delà de l'âge de 50 ans.

c) Biologie :

- Comme leur nom l'indique, ces hyperlipoprotéïnémies se caractérisent par une élévation isolée de la cholestérolémie : **Cholestérol > 2,5 g/l**

Dans les formes homozygotes, le cholestérol plasmatique est entre 6 et 12 g/l (x6-8). *Dans les formes hétérozygotes*: le cholestérol est compris entre 3,5 et 5 g/l (x2-3).

La forme polygénique se traduit par des hypercholestérolémies plus modérées.

- Le LDL-cholestérol est élevé (> 1,6 g/l) (avec augmentation de l'ApoB, si elle est dosée).

- Le HDL-cholestérol et l'Apo A1 sont normaux ou bas.
- Les triglycérides sont normaux (le sérum est clair à jeun et reste clair après 24 heures de décantation).
- A l'électrophorèse des lipoprotéines: hyper β -lipoprotéïnémie (augmentation de la bande des LDL). Elle est inutile au diagnostic.

2. Les hypertriglycéridémies pures

a) Hypertriglycéridémie exogène familiale (type I) :

Physiopathologie : C'est une affection très rare (1/1 million). Représente moins de 1% des hyperlipoprotéïnémies.

Affection héréditaire à transmission autosomique récessive: seuls les homozygotes sont atteints. Elle est due à une mutation du gène de la LPL ou du gène de l'Apo CII, responsables d'un **défaut d'activité plus ou moins complet en lipoprotéine lipase**, d'où une accumulation de chylomicrons.

Clinique : la maladie se révèle le plus souvent dans l'enfance (avant l'âge de 10 ans), par :

- des épisodes douloureux abdominaux pseudo-chirurgicaux (pancréatite réelle possible et épanchements péritonéaux d'aspect laiteux).
- une xanthomatose papulo-éruptive intermittente qui survient lors des poussées et régresse en quelques semaines sous un régime très pauvre en graisses.

A l'examen physique:

- une hépatomégalie et une splénomégalie, par surcharge en lipides.
- au fond d'œil, une lipémie rétinienne (aspect blanchâtre des vaisseaux traduisant l'aspect lactescent du plasma).
- Il n'y a pas d'athérosclérose.

Biologie :

- Sérum lactescent à jeun. Le sérum devient clair avec un surnageant d'aspect crémeux (collet) après 24 heures de décantation à 4°C.
- Hypertriglycéridémie majeure >10g/l, pouvant dépasser 100 g/l lors des poussées.
- Cholestérol total normal.
- A l'électrophorèse: large bande de chylomicrons +++.

Évolution : marquée par :

- les complications immédiates de la pancréatite aigüe: pseudokystes du pancréas, hémorragies pancréatiques, mettant en jeu le pronostic vital.
- les complications tardives d'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine.

b) Hypertriglycéridémie endogène (type IV)

Physiopathologie:

C'est l'une des hyperlipoprotéïnémies les plus courantes (1% de la population générale et 30% des dyslipidémies).

Elle est dite endogène, car indépendante des graisses alimentaires.

Sa pathogénie reconnaît deux mécanismes :

- augmentation de la production des TG (conséquence de la résistance à l'insuline et de l'afflux d'acides gras vers le foie).

- diminution de leur catabolisme (altération de l'activité de la LPL).

Elle peut être

- familiale de transmission dominante (50% des collatéraux sont atteints).
- le plus souvent sporadique.

Son expression est très dépendante de facteurs d'environnement :

- le plus souvent en rapport avec une consommation excessive de glucides (glucido-dépendante).
- Parfois en rapport avec une consommation excessive d'alcool (alcool-dépendante).
- ou en rapport avec une obésité (pléthoro-dépendante).

Clinique: la maladie est rarement découverte avant l'âge adulte.

L'hypertriglycémie est habituellement latente, asymptomatique dans **les formes mineures**.

Dans l'exceptionnelle **forme majeure** (triglycides > 10 g/l) on peut observer :

- des xanthomes éruptifs et des dépôts lipidiques non spécifiques: xanthome, xanthélasma.
- parfois une hépatosplénomégalie.

L'hypertriglycémie endogène peut être athérogène lorsqu'elle s'intègre dans un syndrome métabolique associant : obésité viscérale, diabète sucré, hypertension artérielle et une baisse du HDL-cholestérol. Elle est aussi souvent associée à une hyperuricémie.

Biologie : caractérisée par la **grande variabilité de la formule lipidique** sur des périodes de temps court, en fonction de l'environnement, alimentation, prise d'alcool, oestroprogestatifs...

En dehors des poussées:

- Sérum trouble ou lactescent à jeun. Après 24 heures de décantation à 4°C le sérum reste trouble sans surnageant.
- Triglycides modérément élevés > 1.5 g/l.
- Cholestérol total peu élevé, HDL-cholestérol < 0.35 g/l, LDL-cholestérol normal.
- A l'électrophorèse: bande pré β large. Particules LDL petites et denses, athérogènes.

En cas de poussées : profil lipidique similaire au type V.

Évolution lors des poussées : marquée par :

- pancréatite aigüe.
- accidents cardio-vasculaires.

c) Hypertriglycémie mixte (type V)

Physiopathologie :

C'est une hypertriglycémie mixte, endogène et exogène, associant les aspects des types I et IV.

C'est une affection très rare dans sa forme familiale (aussi rare que le type I).

Mais le phénotype V est fréquent (1 à 2 cas pour mille). La majorité des phénotypes V sont le fait de plusieurs facteurs (souvent plus de 3) :

- une dyslipidémie primitive (type IIb ou IV).
- et une ou plusieurs causes de dyslipidémies secondaires favorisant le passage à un phénotype V (obésité abdominale, excès alimentaire de glucides, consommation d'alcool, diabète de type 2 déséquilibré, corticothérapie, prise d'œstrogènes, grossesse...).

Clinique : identique à celle de l'hypertriglycémie de type IV dans sa forme sévère.

Biologie :

- Sérum lactescent se décantant à la fois au niveau du surnageant (collet) et au milieu du tube qui reste trouble.
- Triglycérides souvent très élevés (de 10 à 100 g/l)
- Cholestérol total normal ou modérément élevé, LDL-cholestérol normal, HDL-cholestérol diminué.
- A l'électrophorèse: 2 bandes larges : chylomicrons et pré β (VLDL).

Évolution :

- risque majeur immédiat de pancréatite aiguë et risque athérogène via l'enrichissement des LDL en TG (LDL oxydées petites et denses).
- stéatose hépatique pouvant évoluer vers la cirrhose.

3. Hyperlipidémies mixtes :**a) Hyperlipidémie combinée familiale (type IIb) :****Physiopathologie :**

C'est la plus fréquente des dyslipidémies familiales.

Les formes monogéniques touchent 3 familles sur un million. Les formes polygéniques touchent 1 à 3% de la population et 20% des individus présentant une athérosclérose précoce.

C'est une maladie polygénique complexe, associant de nombreux variants génétiques interférant avec des facteurs environnementaux. Sa transmission est autosomique dominante à expression variable.

Elle est due à une hypersynthèse de l'apo B100.

Clinique :

Des **antécédents familiaux** de maladies cardiovasculaires et de dyslipidémie sont très souvent retrouvés : soit des antécédents familiaux d'hypercholestérolémie isolée (IIa: 30%), soit d'hypertriglycéridémie isolée (IV: 30%), soit de formes mixtes (IIb: 30%), qui peuvent être évolutives au fil du temps.

La dyslipidémie de type IIb se révèle rarement avant l'âge de 20 - 30 ans.

- Syndrome métabolique (HTA, diabète, obésité androïde), avec un profil métabolique familial semblable.
- Les dépôts extravasculaires les plus fréquents sont le **gérontoxon** et le **xanthélasma**. Pas de xanthomes tendineux.

Biologie :

Le sérum est opalescent Il reste trouble sans collet après 24 heures à 4°C.

Le profil lipidique est très athérogène et réalise une hyperlipidémie mixte :

- Elévation du cholestérol total et des triglycérides à jeun dans des proportions comparables.
- Elévation du LDL-cholestérol.
- HDL-cholestérol diminué $< 1\text{mmol/l}$.

A l'électrophorèse : LDL et VLDL.

Le phénotype lipidique est variable dans le temps chez le patient et au sein de la famille (IIa \Rightarrow IIb \Rightarrow IV).

Une hyperglycémie et une hyperuricémie associées sont fréquentes.

Evolution :

Complications cardiovasculaires. Le risque cardio-vasculaire est modulé par le niveau de l'hyperlipidémie et des autres facteurs de risque.

Intérêt du dépistage précoce chez les membres de la famille +++

b) Dys-béta lipoprotéinémie (type III)**Physiopathologie :**

Hyperlipidémie rare (1/10 000 sujets), qui ne se rencontre que chez des sujets présentant des **isoformes particulières de l'apoprotéine E** ou une **mutation du gène de l'ApoE**.

Il existe 3 allèles du gène de l'ApoE. L'allèle E2 est celui qui a le moins d'affinité pour le récepteur hépatique. L'isoforme E2/E2 prédispose à la dys bêta lipoprotéinémie mais seuls 10% des sujets ayant l'isoforme E2/E2 présentent cette dyslipidémie. D'autres facteurs influent l'expression de la maladie : *insulino-résistance (diabète, obésité,) et facteurs environnementaux (excès alimentaires, sédentarité)*.

Cette atteinte se traduit par l'accumulation de pré-béta lipoprotéines ou IDL, très athérogènes, du fait du ralentissement du catabolisme des IDL mal reconnues par leur récepteur hépatique.

Clinique :

L'affection s'exprime rarement avant l'âge de 20 ans.

- Cette hyperlipidémie a un potentiel athérogène sévère et évolutif, touchant les coronaires, les artères carotides internes et l'aorte abdominale et ses branches (artères des membres inférieurs).
- La présence de xanthomes palmaires (dépôts jaune orangés des plis palmaires) est pathognomonique.
- Les xanthomes tubéreux sont également caractéristiques.

Biologie :

- Sérum opalescent à jeun et après décantation.
- Hyperlipidémie mixte avec élévation équilibrée des triglycérides et du cholestérol total entre 3,5 et 5 g/l. Le LDL-cholestérol est élevé.
- Importantes variations selon l'alimentation et la sévérité de la maladie.

Le diagnostic est apporté par le l'électrophorèse des lipoprotéines (lipidogramme) qui montre une bande bêta large anormale entre les bandes pré β et β (broad bêta lipoprotein) correspondant à l'accumulation des IDL (qui sont normalement éphémères dans le plasma).

Cet examen permet de distinguer entre les hyperlipoprotéinémies IIb et III.

4. Les autres formes d'hyperlipoprotéinémie :**a) Les hypo-alpha-lipoprotéinémies :**

Une concentration de HDL-cholestérol inférieur à 0,40 g/l est un facteur de risque majeur d'athérosclérose:

Primitive : très rare :

mutation de l'apo A1 ou **déficit en LCAT** (« fishyeyedisease » : opacités cornéennes, anémie hémolytique, néphropathie glomérulaire) ou **maladie de Tangier** (augmentation du catabolisme des HDL et des ApoA1 : amygdales orangées, opacités cornéennes, hépatomégalie, neuropathies périphériques et athérosclérose prématurée). L'athérogénicité est variable.

Secondaire fréquente :

Toutes les causes d'**hypertriglycéridémie** et/ou **états d'insulino-résistance** : obésité abdominale, syndrome métabolique, diabète de type 2, inactivité physique.

Il faut y ajouter le **tabagisme** et la prise de certains **médicaments** (bêta bloquants, stéroïdes anabolisants, progestatifs).

b) L'hyperlipoprotéinémie à Lp(a)

La lipoprotéine Lp(a) est présente à l'état physiologique et est liée à l'apo B100.

Le principal déterminisme de l'élévation de la Lp(a) semble être génétique.

Plusieurs études ont montré que des taux supérieurs à 300 mg/l s'accompagnaient d'un risque vasculaire accru.

Sa mesure est réservée aux formes familiales de pathologies vasculaires précoces et avec des facteurs de risque modérés n'expliquant pas l'intensité de l'atteinte vasculaire.

Biologie: Rechercher une forte réduction du LDL-cholestérol.

Electrophorèse: bande étroite entre β et β .

Evolution : Les traitements hypocholestérolémiants s'avèrent peu efficaces. Il faut surtout insister sur la correction rigoureuse des autres facteurs de risque, en cas d'élévation de la Lp(a).

Tableau I : Tableau récapitulatif des hyperlipoprotéinémies primitives

Phénotype	Lipoprotéines élevées	Concentration plasmatique du cholestérol	Concentration plasmatique des triglycérides	Athérogénicité	Pourcentage des hyperlipidémies
I	Chylomicrons	Normale à ↑	↑↑↑↑	Rarement observée	< 1 %
IIa	LDL	↑↑	Normale	+++	10 %
IIb	LDL et VLDL	↑↑	↑↑	+++	40 %
III	IDL	↑↑	↑↑↑	+++	< 1 %
IV	VLDL	Normale à ↑	↑↑	+	45 %
V	VLDL et chylomicrons	↑ à ↑↑	↑↑↑↑	+	5 %

C. Hyperlipidémies secondaires :

Lorsqu'une anomalie lipidique est objectivée, il faut rechercher systématiquement une cause secondaire d'hyperlipidémie car celle-ci peut se corriger avec le traitement de l'affection causale.

Une cause secondaire de dyslipidémie peut aussi **révéler ou aggraver** une dyslipidémie primaire existante (situation la plus fréquente). Une fois la cause traitée, il faut alors veiller à contrôler l'hyperlipidémie qui peut changer de phénotype.

1. Hypertriglycéridémie prédominante :

Les hypertriglycéridémies secondaires sont fréquentes au cours de:

a) L'OBESITE de répartition androïde (sujet insulino-résistant) avec ou sans syndrome métabolique.

Selon les critères de l'International Diabetes Federation (2005), le **syndrome métabolique** comporte :

- **Un critère obligatoire** : l'obésité androïde, définie par un tour de taille > 94 cm chez l'homme et > 80 cm chez la femme (Rem : si l'IMC est > 30 kg/m², l'obésité centrale existe et il est inutile de mesurer le tour de taille).
- **+ Au moins deux critères parmi les 4 suivants** :
 - Glycémie > 1 g/l (ou diabète sucré connu et traité)
 - TA $> 13/8,5$ cm Hg (ou hypertension artérielle connue et traitée)
 - Triglycérides $\geq 1,5$ g/l
 - HDL-cholestérol $< 0,40$ g/l chez l'homme et $< 0,50$ g/l chez la femme.

b) LE DIABETE SUCRE

* En cas de carence insulinaire profonde (acido-cétose), l'anomalie principale est une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase avec accumulation de VLDL et éventuellement de chylomicrons, réalisant un phénotype I ou V.

* En dehors de cette situation d'insulinopénie, le diabète de type 2 mal équilibré peut réaliser le plus souvent un phénotype IV.

La dyslipidémie du sujet insulinorésistant et diabétique de type 2 mal équilibré comporte :

- **Hypertriglycémie** : augmentation de la synthèse hépatique des **VLDL** favorisée par l'excès de substrat.
- **HDL cholestérol bas**.
- augmentation qualitative des **LDL petites et denses**, très athérogènes.
- hyperlipidémie post-prandiale.

c) L'INTOXICATION ETHYLIQUE CHRONIQUE.

d) L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE par augmentation de la synthèse hépatique des VLDL (type IV).

e) LE MYELOME.

f) L'HYPERCORTICISME endogène (phénotype IIb ou IV).

g) L'ACROMEGALIE

h) LES MEDICAMENTS (cause iatrogène) :

corticoïdes (type IIb ou IV), œstrogènes (type IV), diurétiques thiazidiques et bêta-bloquants non sélectifs (type IV), inhibiteurs des protéases (trithérapie du SIDA) (type IV)...

2. Hypercholestérolémie prédominante :

Les hypercholestérolémies secondaires se voient au cours de:

a) L'HYPOTHYROÏDIE réalise le plus souvent un phénotype IIa. Les troubles sont habituellement plus discrets en cas d'insuffisance hypophysaire.

b) LE SYNDROME NEPHROTIQUE : augmentation du cholestérol total et des triglycérides plasmatiques en relation avec l'hypoalbuminémie (type IIb).

c) LA CHOLESTASE : augmentation du **cholestérol total** et des phospholipides secondaires à la présence de lipoprotéines sériques anormales (Lp(x) très athérogènes.

- **Bilan minimaliste d'identification d'une dyslipidémie secondaire :**

Les examens sont guidés par le contexte et la clinique : TSH, glycémie, créatininémie, protéinurie.

V. EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité dans le monde.

L'importance de la prévention cardiovasculaire est incontestable et devrait être abordée aussi bien à l'échelle de la population générale par la promotion d'un mode de vie sain (régime alimentaire de bonne qualité, activité physique régulière, etc.) qu'à l'échelle individuelle chez les personnes à risque et les patients ayant une MCV établie, en agissant sur les facteurs de risque cardiovasculaire (RCV). Le risque absolu, également nommé risque total ou risque global, est défini comme la probabilité qu'une personne ait un événement cardiovasculaire au cours d'une période donnée (par exemple un risque de 10% sur dix ans). Le calcul du RCV absolu est le point de départ de l'élaboration des stratégies de prévention cardiovasculaire.

A. Les facteurs de risque cardiovasculaires :

Selon les recommandations de ESC 2021, une évaluation systématique du RCV est recommandée chez tous les patients présentant ≥ 1 facteur de RCV majeur (à savoir : antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, Hypercholestérolémie familiale, diabète, tabagisme, hypertension artérielle, dyslipidémie, obésité ou toute comorbidité à RCV).

Les facteurs de risque modifiables sont le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, le tour de taille (supérieur aux normes), l'obésité, les habitudes alimentaires, la sédentarité, la consommation d'alcool, le taux des apolipoprotéines sanguines et les facteurs psychosociaux. L'âge, le genre, l'origine ethnique et les facteurs génétiques sont des facteurs non modifiables et contribuent également de façon exponentielle au risque cardiovasculaire.

B. Marqueurs du risque cardiovasculaire

L'utilisation en routine d'autres potentiels marqueurs tels que des scores de risque génétique, des biomarqueurs circulants ou urinaires, des tests vasculaires ou une imagerie autre que le score calcique coronaire ou l'Echo-doppler des troncs supra-aortiques n'est pas recommandée selon ESC 2021. Le score calcique coronaire (ou à défaut, la plaque carotidienne) est un modulateur de risque avec un faible niveau de preuve.

C. Estimation du risque cardiovasculaire total

Plusieurs modèles de calculateurs de risque sont disponibles, dont le Framingham américain, le SCORE européen, le calculateur écossais ASSIGN, l'algorithme QRISK2 anglais, les chartes de l'OMS ainsi que le GLOBORISK.

Selon ESC 2021, chez les patients apparemment en bonne santé, c'est-à-dire sans athérosclérose établie, diabète, insuffisance rénale chronique, hypertension artérielle ou dyslipidémie génétique, l'estimation du risque d'événement cardiovasculaire repose sur l'utilisation des scores SCORE2 chez les < 70 ans et SCORE2-OP chez les ≥ 70 ans.

Les scores de l'ESC sont basés sur les critères suivants : âge à partir de 40 ans, sexe, pression artérielle, tabac et non HDL-cholestérol.

Ils sont actualisés en couvrant une plus large proportion de la population de 40 à 89 ans. Ils sont pondérés au niveau du RCV moyen de chaque pays ; La Tunisie étant un pays à très haut risque

cardiovasculaire et permettent une évaluation du risque d'événement cardiovasculaire fatal et non fatal (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) à 10 ans.

- Les patients avec athérosclérose établie, diabète (de plus de 10 ans), insuffisance rénale chronique, hypertension artérielle ou dyslipidémie génétique doivent être considérés comme à haut ou très haut risque cardiovasculaire (annexe 2).

- Ainsi, la stratification du risque cardiovasculaire selon ESC 2021 identifie trois groupes :

1. Patients à très haut risque cardiovasculaire :

- Patients avec maladie cardio-vasculaire avérée ayant déjà présenté un événement aigu (infarctus du myocarde, AVC ou artérite symptomatique/opérée)
- Patients ayant une maladie rénale chronique sévère : Clairance de la créatinine < 30 ml/mn) ou entre 30 et 44 ml/mn avec albuminurie > 30 mg/g.
- Patients diabétiques de type 2 ou des diabétiques de type 1 âgés de plus de 40 ans, ayant une maladie cardiovasculaire athéromateuse et /ou une atteinte d'un organe cible :
 - Clearance de la créatinine < 45 ml/mn indépendamment de l'albuminurie
 - Clearance de la créatinine entre 45 et 59 ml/mn avec compris entre 30 et 300 mg/g
 - Protéinurie > 300 mg/g
 - Atteinte micro-vasculaire dans 3 sites différents (micro-albuminurie plus rétinopathie plus neuropathie)
- Patients avec un score SCORE2 Supérieur ou égal à 7,5% avant 50 ans et ceux avec un score SCORE2-OP supérieur ou égal à 15 % après 70 ans.

2. Patients à haut risque cardiovasculaire :

- Patients ayant une maladie rénale chronique modérée :
 - clearance de la créatinine comprise entre 30 et 44 ml/mn et albuminurie < 30 mg/g
 - clearance de la créatinine entre 45 et 59 ml/mn et albuminurie entre 30 et 300 mg/g
 - clearance de la créatinine ≥ 60 ml/mn et albuminurie > 300 mg/g.
- Patients ayant une hypercholestérolémie familiale.
- Patients diabétiques de type 2 ou des diabétiques de type 1 âgés de plus que 40 ans sans maladie cardiovasculaire avérée ni atteinte d'un organe cible ayant une ancienneté de plus de 10 ans.
- Patients ayant un score SCORE 2 entre 2,5 et 7,5% avant 50 ans, entre 5 et 10% entre 50 et 70ans et ceux ayant un score SCORE2-OP entre 7,5 et 15% après 70ans.

3. Patients à risque cardiovasculaire modéré :

- Patients diabétiques de type 2 ou de type 1 âgés de plus que 40 ans bien contrôlés avec une ancienneté du diabète < 10 ans sans atteinte d'un organe cible ni d'autres facteurs de risque cardiovasculaires.
- Patients ayant un SCORE 2 $< 2,5$ % avant 50 ans < 5 % entre 50 et 70 ans et un score SCORE 2-OP $< 7,5$ % après 70 ans.

VI. TRAITEMENT

A. Moyens thérapeutiques

1. Mesures hygiéno-diététiques

Une prise en charge nutritionnelle rigoureuse et adaptée, doit être mise en place pour chaque patient, quel que soit le niveau de risque.

En prévention primaire, les mesures hygiéno-diététiques doivent être initiées seules pendant au moins 3 mois. En prévention secondaire, le traitement médicamenteux peut être instauré plus précocement. Dans tous les cas, ces mesures sont maintenues et poursuivies au long cours.

Ces mesures se basent sur des mesures générales et des mesures spécifiques.

Les mesures générales sont:

- Réduire l'apport en sel < 5g/jour : éviter d'ajouter du sel à table, limiter le sel dans les préparations, choisir les aliments frais ou surgelés non salés (les mets préparés et les plats cuisinés, ainsi que le pain contiennent beaucoup de sel).
- Limiter la consommation d'aliments et boissons contenant du sucre ajouté, en particulier les sodas et l'alcool
- Encourager la prise d'aliments riches en anti-oxydants : fruits secs, fruits et légumes
- Encourager l'activité physique. Chez les sujets sédentaires, arriver progressivement à un exercice physique régulier d'au moins 30 mn chaque jour, adapté à l'état cardio-vasculaire.
- Eviter la consommation de tabac, active et passive.

Les prescriptions diététiques spécifiques se basent sur des mesures quantitatives et des mesures qualitatives. L'alimentation doit être équilibrée, variée couvrant les besoins.

1.1. Les mesures quantitatives :

Elles sont indiquées en cas de surcharge pondérale. Il s'agit d'une réduction de 25 à 30% de l'apport calorique globale (AET) afin de créer un déficit énergétique de 300 à 500 kcal/j. L'objectif est d'obtenir une perte pondérale de 5 à 10% du poids initial sur 6 mois. Cette perte pondérale est responsable d'une amélioration du profil lipidique, glucidique et tensionnel, via une amélioration de l'insulinorésistance.

1.2. Les mesures qualitatives

Elles varient selon le type de dyslipidémie.

1.2.1. Les hypercholestérolémies pures

Les mesures diététiques ont un effet modéré sur la cholestérolémie, cependant une alimentation antiathérogène est indispensable pour ralentir la constitution des lésions artérielles.

- Les acides gras saturés (AGS) ont l'impact le plus important sur les taux de LDL-C. Les études ont montré qu'une augmentation des apports en AGS de 1 % est associée à une augmentation du LDL-C de 0,8 à 1,6 mg/dL. L'apport doit être inférieur à 7% de l'AET. Les sources des AGS sont les viandes grasses, charcuteries, lait et fromage complètes.
- Les acides gras trans augmentent le LDL-C et diminuent le HDL-C. L'apport doit être inférieur à 1% de l'AET. La source principale de ces AG est les graisses hydrogénées industriels qui sont retrouvés dans les pâtes à tartiner, les viennoiseries, certains biscuits, les margarines et les fritures.
- L'apport en cholestérol doit être <300 mg/j et les sources principales sont: les abats, le jaune d'oeuf, beurre, fromage, crème...)
- Privilégier les graisses polyinsaturées (AGPI) et mono insaturées (AGMI):
 - AGPI ω6 doivent représenter 6 à 8% AET, leurs sources alimentaires sont les huiles

végétales : tournesol, noix, maïs

- AGPI ω 3 1 à 2%: huiles noix, de colza, de grains de lin . Les dérivés à longues chaînes EPA et DHA qui ont des propriétés antithrombogènes et antiathérogènes.

Leurs principales sources alimentaires sont les poissons gras.

- AGMI 15%: :Acide oléique (ω 9) qui préserve le HDL et rend les LDL moins peroxidable. L'huile d'olive et l'huile de Colza en sont les principales sources.

- Les fibres alimentaires diminuent le cholestérol total. Ces effets sont observés surtout avec les fibres solubles dont les sources alimentaires sont les légumineuses, la pectine, gomme.

- Augmenter les apports en antioxydants Naturels : micronutriments (agrumes, oléagineux), alliacés (ail, oignons), polyphénols (thé, vin rouge).

- Apport en phytostérols, qui sont des stérols végétaux de structure proche du cholestérol et qui diminuent l'absorption intestinale du cholestérol. Leurs sources sont les huiles végétales (maïs, colza, tournesol, soja), graines (maïs, seigle, blé, avoine), noix et légumineuses.

1.2.2. Les hypertriglycéridémies pures

Ce sont les hyperlipidémies les plus diétosensibles, les mesures diététiques permettent souvent de corriger les anomalies.

1.2.2.1. Les hypertriglycéridémies exogènes ou hyperchylomicronémie ou type I

Le traitement est exclusivement diététique. Il est basé sur un régime hypo lipidique avec une réduction drastique des apports lipidiques qui doivent représenter moins de 10% AET, soit 15 à 20 g de lipides totaux.

L'apport glucidique: 60% AET, en privilégiant les glucides à index glycémique moyen et bas.

L'apport protidique: 20% AET de l'apport calorique. Il faut opter pour les protéines animales les moins grasses: les laitages écrémés, le blanc d'oeuf, les viandes maigres (volailles, lapin), les Poissons maigres: Saule, merlan, Daurade sauvage.

Ce type de régime expose au risque de carence en vitamines liposolubles, d'où l'intérêt de l'utilisation des triglycérides à chaîne Moyenne (TCM). Ces TCM sont des graisses ayant une plus grande solubilité en phase aqueuse. Leur hydrolyse se fait dans l'entérocyte et les triglycérides ne sont pas resynthétisés, ce qui fait qu'ils ne sont pas incorporés dans les chylomicrons et sont directement transportés vers le foie via le système porte. Ces TCM sont disponibles sous forme de huile: Liprocil et Ceres (67% TCM) , Margarine : Ceres;. Ces TCM ne doivent pas être portés à une température dépassant 70°C, il faut les rajouter après cuisson des aliments. La cuisson doit se faire sans matières grasses.

1.2.2.2. Les hypertriglycéridémies endogènes ou type IV

C'est la forme calorico-glucido-alcoololo-dépendante. La prise en charge nutritionnelle se base dans ce cas sur:

- La réduction de l'apport calorique en cas de surcharge pondérale.

- Suppression des boissons alcoolisées.

- La consommation des glucides à index glycémique moyen et bas :200 à 300g/j (céréales complètes, légumes verts, fruits...). Les sucres simples ne doivent pas dépasser <10% AET.

Il faut réduire l'apport en fructose à moins de 50 g/j (fruits et surtout sirop de glucose à haute teneur en fructose utilisé pour édulcorer certaines boissons sucrées et certaines confiseries).

- Un apport suffisant en AG oméga3 par une consommation régulière de poissons gras (au moins 3x/sem). En plus de leurs effets anti-thrombogènes Les Oméga 3, ont , à des doses pharmacologiques un effet hypotriglycérdémiant bien démontré.

- Un apport satisfaisant en fibres de 30g/j dont 5 à 15 g/j de fibres solubles). En pratique consommer deux portions de fruits et trois portions de légumes par jour.

Augmenter les apports en antioxydants Naturels : agrumes, oléagineux, alliacés (ail, oignons), polyphénols (thé, vin rouge).*

1.2.2.3. Les hypertriglycéridémies mixtes ou le type V

Les prescriptions diététiques dans ce cas regroupent ceux du type I et du type VI à savoir :

- Restriction calorique
- Régime hypolipidique (10% de l'AET)
- Enrichissement en TCM
- Réduction des glucides à index élevé au profit des glucides à IG moyen et bas.
- Suppression des boissons alcoolisées
- Apport suffisant en fibres alimentaires

1.2.3. Les dyslipidémies mixtes TYPE IIb ET III

Les mesures diététiques sont celles ciblant les hypercholestérolémies et les hypertriglycéridémies endogènes :

- Restriction calorique
- Réduction des apports en glucides à index élevé élevé au profit des glucides à IG bas.
- Réduction des apports en cholestérol, en AGS et en AGTrans
- Privilégier les AG mono et polyinsaturés
- Apport suffisant en fibres alimentaires
- Apport en antioxydants naturels
- Suppression de l'alcool.

2. Médicaments hypolipémiants :

a) Les statines (inhibiteurs de la HMG Co-A réductase) :

Molécules commercialisées en Tunisie :

Statines de forte puissance

- Atorvastatine de 40 à 80 mg/j(Tahor*, Torva, Ator, Statinor...) cp10 mg, 20 mg, 40 mg:
- Rosuvastatine (Crestor* Superstat, Vissen...) cp5 mg, 10 mg et 20 mg

Statines de faible puissance :

Simvastatine (Zocor*, Rédulip, Vascor) cp20mg, 40mg

Fluvastatine (Lescol*) cp20mg, 40mg, 80mg

Atorvastatine de 10 à 20 mg/j

* Nom commercial du produit princeps. Les autres sont des noms de génériques.

Posologie: Les posologies usuelles sont en moyenne de 10 à 40 mg/jour en prise unique le soir.

Effets indésirables: La tolérance de ces produits est bonne.

- Des augmentations des transaminases (ALAT) sont rapportées dans 3% des cas, le plus souvent pendant les premières semaines de traitement et en cas de forte posologie. L'évolution

est généralement spontanément favorable. La survenue d'hépatite médicamenteuse est exceptionnelle.

- Les effets secondaires sont **surtout musculaires** : myalgies diffuses chez 5 à 10% des patients qui peuvent être associées à une augmentation des CPK. La rhabdomyolyse est exceptionnelle. Le risque musculaire des statines est dose-dépendant. Il est majoré par l'association aux fibrates, par une hypothyroïdie méconnue ou non équilibrée sous traitement, par l'insuffisance rénale ou hépatique et l'âge avancé (> 70 ans).

Tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK. A l'inverse, la surveillance systématique des CPK n'a aucun intérêt en l'absence de signes cliniques.

Le traitement doit être interrompu si les signes musculaires sont importants avec une gêne fonctionnelle quotidienne, quel que soit le taux des CPK ou si les CPK sont augmentées au-delà de 5 fois la normale.

Interactions médicamenteuses : Elles nécessitent des précautions d'emploi notamment en cas d'association avec les macrolides, les barbituriques, et les fibrates. Il faut aussi surveiller les paramètres de coagulation chez les patients sous antivitamines K.

Mécanisme d'action :

L'HMG-CoA réductase est l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol.

- En inhibant spécifiquement, et de façon réversible, l'activité de l'HMG-CoA réductase, les statines diminuent la biosynthèse intracellulaire du cholestérol, principalement au niveau des hépatocytes. Il en résulte une augmentation de la biosynthèse des récepteurs LDL et une augmentation de la densité de ces récepteurs au niveau de la membrane des cellules. Les statines augmentent ainsi l'épuration du LDL-cholestérol circulant. La présence des récepteurs est indispensable à leur action+++.

- Les statines stabilisent la plaque d'athérome et diminuent le risque de thrombose en réduisant le taux de cholestérol dans les cellules spumeuses.

Aux posologies usuelles, les statines peuvent faire baisser :

- de 20 à 50%, la concentration de cholestérol total,
- de 25 à 60%, la concentration du LDL-cholestérol. L'effet sur le LDL-cholestérol est dose-dépendant.
- de 10 à 30%, la concentration des triglycérides.
- elles peuvent augmenter de 5 à 10% la concentration de HDL-cholestérol.

a) Les fibrates :

Molécules commercialisées en Tunisie :

Fénofibrate (Lipanthyl*, Antilip, Hypolip) : gel 100 mg, 300 mg (Lipanthyl micronisé*) gel 160 mg

Ciprofibrate (Lipantor*) gel 100 mg

Gemfibrozil (Lipur) cp 450 mg

Posologie : 100 à 300 mg/jour.

Effets indésirables : cytolyse hépatique (arrêt du traitement si transaminases > 3 fois la normale), lithiase biliaire, douleur abdominale, dysfonction érectile. Des accidents de rhabdomyolyse peuvent être observés en cas d'hypothyroïdie, d'utilisation de posologies importantes ou d'associations avec les statines.

Les contre-indications des fibrates sont l'insuffisance hépatique et rénale sévères.

Interactions médicamenteuses: L'association des fibrates aux anticoagulants oraux expose à un risque hémorragique qui doit être contrôlé par l'adaptation de la posologie des anticoagulants et par un contrôle plus fréquent de l'INR (International Normalized Ratio).

Mécanisme d'action : Les fibrates ont un effet agoniste sur les récepteurs nucléaires **PPAR α hépatiques** (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) apparentés aux récepteurs des hormones stéroïdes, dont les ligands sont des dérivés de lipides.

Par ce mécanisme, les fibrates :

- diminuent la synthèse hépatique des lipoprotéines VLDL qui assurent le transport plasmatique des triglycérides.
- augmentent le catabolisme des VLDL par stimulation de la LPL.
- stimulent le transport inverse du cholestérol.

Ces molécules sont particulièrement efficaces sur la baisse de la concentration sanguine des triglycérides (environ 50 % de réduction). Elles permettent d'obtenir une baisse du cholestérol total et du LDL-cholestérol de 10 à 30%, mais surtout elles modifient la composition des LDL qui deviennent plus grandes, moins denses et moins sensibles à l'oxydation. Elles augmentent la concentration sanguine de HDL-cholestérol de 10 à 15%.

b) Les résines échangeuses d'ions :

Elles ont été supplantées par l'avènement des statines.

Cholestyramine (Questran*) sachet à 4 g

Posologie : un sachet x 2 à 3, avant les repas

Mécanisme d'action :

La cholestyramine ne passe pas la barrière intestinale. Elle **chélate le cholestérol et les acides biliaires** dans la lumière intestinale et permet la captation du cholestérol au niveau digestif.

Elle a un effet assez modeste (de 10 à 20 % de réduction du LDL-cholestérol). Mais elle est utile en association ou en cas d'intolérance aux statines ou chez les enfants.

Effets indésirables : surtout digestifs : constipation et inconfort abdominal.

Interactions médicamenteuses : Elle interagit avec d'autres traitements comme les AVK, digitaliques, hormones thyroïdiennes. Un délai de 2 h doit être respecté entre la prise de colestyramine et l'administration de ces traitements. Elle doit être administrée en dehors des repas (au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas) pour éviter des défauts d'absorption de vitamines liposolubles.

c) Autres traitements :

Ezétimibe : Inhibiteur de l'absorption du cholestérol

Commercialisé en Tunisie sous le nom d'ézémib* cp à 10 mg

Il diminue l'absorption du cholestérol et abaisse le LDL-cholestérol (de 15 à 20%), mais a peu d'effets sur les triglycérides (diminution de 5 à 15%, effet variable avec la triglycémie initiale). Il est surtout utile chez les patients ne tolérant pas les statines ou en association avec une statine, dans les cas d'hypercholestérolémie sévère. Il élève le HDL-cholestérol de 3 à 5%.

Acide nicotinique (Niaspan LP*): cp à 500mg (0,5 à 2 g/j). Augmente le HDL-cholestérol (15 à 25%) et abaisse les triglycérides (20 à 50%), le LDL-cholestérol (5 à 25%) et les Apo B.

Toutefois, il peut augmenter l'insulinorésistance et la glycémie. Cet effet n'affecterait cependant pas l'effet cardioprotecteur du traitement. L'acide nicotinique est indiqué comme traitement de deuxième intention, soit en association aux statines, soit en monothérapie en cas d'intolérance aux statines.

Inhibiteurs PCSK9 : alirocumab, évolocumab : anticorps monoclonaux utilisés par voie sous cutanée toutes les 2 à 4 semaines, permettent d'accélérer l'épuration des LDL en augmentant la durée de vie de ses récepteurs hépatiques. Ils diminuent les LDL de 40 à 60%.

Huiles de poisson riches en acides gras polyinsaturés en oméga 3: icosapent Maxepa*capsule 1g. **Posologie** : 2 capsules x 3/j.

Diminuent la synthèse hépatique des triglycérides et sont hypotriglycériémiantes. Elles s'accompagnent habituellement d'une élévation modeste du HDL cholestérol. Les huiles de poisson ont de multiples points d'impact, en particulier sur l'hémostase et les troubles du rythme cardiaque.

d) Traitement des formes gravissimes :

- les techniques d'*aphérèse* ont énormément progressé. Elles permettent l'extraction sélective des LDL sériques. Traitement lourd, réservé aux formes d'hypercholestérolémie familiales sévères.

-La **transplantation hépatique** constitue un traitement radical chez les homozygotes ayant un déficit complet en récepteurs aux LDL. Cette intervention, comporte un risque vital et expose les patients aux complications de l'immunosuppression permanente.

La **thérapie génique** est encore au stade de recherche. Le principe est d'obtenir, après transfert de gène, l'expression de récepteurs des LDL au niveau des hépatocytes.

B. Indications thérapeutiques :

1. Hyperlipidémies primitives

a) **Les hypercholestérolémies**: les mesures hygiéno-diététiques sont instituées dès que le LDL-cholestérol est supérieur aux objectifs. Elles sont d'efficacité modérée dans les hypercholestérolémies pures (baisse du LDL-cholestérol de 5 à 10%).

Les statines ont démontré leur preuve en prévention secondaire et en prévention primaire chez des patients hypercholestérolémiques.

Les mesures hygiéno-diététiques doivent être essayés d'abord et les statines associés pour atteindre les objectifs de LDL-cholestérol suivants : ESC/EASD/ADA 2019 selon le tableau suivant :

Risque vasculaire	Mesures hygiéno-diététiques Seuil de LDL-C	Association des statines Seuil de LDL-cholestérol	Objectif LDL-cholestérol	Objectifs non HDL-cholestérol
Très élevé avec cardiopathie avérée	< 0,55 g/l (1,44 mmol/l)	> 0,55 g/l (1,44 mmol/l) ou si objectif non atteint	< 0,55 g/l (1,44 mmol/l) ou réduction de plus de 50%	< 0,85 g/l
Très élevé sans cardiopathie avérée Score > 10%	Entre 0,55 g/l (1,44 mmol/l) et 0,7 g/l (1,8 mmol/l)	> 0,7 g/l (1,8 mmol/l) ou si objectif non atteint	< 0,55 g/l (1,44 mmol/l) Ou réduction de plus de 50%	< 0,85 g/l
Elevé Score 5-10%	Entre 0,7 g/l (1,8 mmol/l) et 1 g/l (2,6 mmol/l)	> 1 g/l (2,6 mmol/l) ou si objectif non atteint	< 0,7 g/l (1,8 mmol/l)	< 1,3 g/l
Modéré Score 1-5%	Entre 1 g/l (2,6 mmol/l) et 1,9 g/l (4,1 mmol/l)	> 1,9 mmol/l (4,9 mmol/l) ou si objectif non atteint	< 1 g/l (2,6 mmol/l)	< 1,3 g/l
Faible Score < 1%	Entre 1,16 g/l (3 mmol/l) et 1,9 g/l (4,1 mmol/l)	> 1,9 mmol/l (4,9 mmol/l) ou si objectif non atteint	< 1,16 g/l (3 mmol/l)	< 1,46 g/l

Tableau III : stratégie de l'utilisation des statines dans l'hypercholestérolémie (ESC 2021)

En fonction de la valeur LDL-cholestérol initiale et de l'objectif à atteindre, on utilisera les statines de forte ou de faible puissance.

Dans le cas de très haut risque vasculaire et si l'objectif LDL-C n'a pas pu être atteint par des doses maximales de statines, l'ajout d'ézétimibe puis d'inhibiteurs de PCSK-9 est indiqué selon les recommandations de 2021 (ESC, EASD, ADA)

L'étude IMPOROVE-IT a montré que l'ézétimibe associé aux statines permet une protection vasculaire supplémentaire en atteignant des taux de 0,5 g/l de LDL-C

L'étude ODYSSEY utilisant les antiPCSK-9 a démontré une meilleure protection cardio-vasculaire pour des taux de LDL-C atteignant 0,2 g/l.

Dans les formes homozygotes : Les statines n'ont aucune efficacité du fait de l'absence de récepteurs hépatiques aux LDL. Pour cela seules La LDL-aphérèse et la greffe hépatique peuvent être proposées.

b) Les hypertriglycéridémies :

Type IV: Le traitement repose avant tout sur les mesures hygiéno-diététiques qui sont remarquablement efficaces dans plus de 80% des cas.

L'indication des fibrates est tributaire du risque vasculaire.

S'il est modéré, ils sont indiqués si les TG dépassent 5 g/l

S'il est élevé et après normalisation du LDL-C, **les fibrates** sont indiqués si les TG dépassent 2 g/l. **Les acides gras oméga-3** peuvent également être prescrits dans ce cas.

Dans le type I, le traitement est purement diététique. On aura recours à des régimes très pauvres en graisses (moins de 30 g/jour) qui doivent être conduits par un spécialiste.

c) Les hyperlipidémies mixtes:

Diététique : combine les recommandations pour le type IIa et le type IV.

Débuter toujours par une statine pour normaliser le LDL-C ;

Si la formule de Friedewald ne peut pas être utilisée pour le calcul du LDL-cholestérol ($TG > 4 \text{ g/l}$) on aura recours au non HDL-cholestérol ($CT - HDL-c$) : $LDL-C = \text{non HDL-C} - 0,3 \text{ g/l}$.

Après normalisation du LDL-C, la persistance d'une hyperTG ou d'un HDL-C bas réalise le risque résiduel. Il est traité en associant les fibrates selon les normes citées dans le chapitre hyperTG ; la combinaison gemfibrozil-statine est formellement contre-indiquée (risque majeur de rhabdomyolyse), ou encore les acides gras oméga-3 qui ont prouvé leur efficacité sur le risque cardiovasculaire résiduel (**étude REDUCE IT**)

2. Hyperlipoprotéïnémies secondaires

Traitement de la cause : réduction pondérale, équilibration d'un diabète, arrêt d'un médicament, retour en euthyroïdie, puis réévaluer le phénotype lipidique.

Si le traitement de la cause n'est pas possible (ex : néphropathie...) : traitement identique à celui de la forme primitive.

C. Surveillance :

En pratique la surveillance du traitement associera de façon périodique un bilan clinique et biologique.

1. Le bilan clinique

A chaque consultation :

- rechercher des manifestations fonctionnelles pouvant traduire une intolérance au médicament
- rechercher une atteinte cardiovasculaire.

L'examen clinique comportera de façon au moins bisannuelle la surveillance du poids et du périmètre abdominal, de la tension artérielle, un examen cardiaque et des vaisseaux (palpation des pouls et auscultation des trajets vasculaires), une surveillance ou une recherche de dépôts

lipidiques extra-vasculaires : la régression des xanthomes tendineux dans les formes monozygotes est un excellent signe de bonne efficacité thérapeutique.

2. Le bilan biologique

En prévention primaire : après institution des mesures hygiéno-diététiques, il est recommandé de réaliser un contrôle du bilan lipidique après 3 mois. Ce bilan comportera un dosage du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-cholestérol, permettant de calculer le taux de cholestérol LDL, dont le niveau guidera l'attitude ultérieure.

Après institution d'un traitement par un médicament hypolipémiant, une surveillance initialement rapprochée de l'efficacité et de la tolérance sera réalisée :

- Bilan lipidique tous les 3 à 6 mois
- Surveillance clinique de la tolérance. Le principal risque est l'atteinte musculaire qui peut entraîner une véritable rhabdomyolyse. Le dosage des enzymes musculaires doit être demandé au cas de survenue de troubles musculaires. Ce risque musculaire a été rendu minime en évitant tenant compte des facteurs de risque comme l'âge avancé, l'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale, l'association à certains médicaments comme les inhibiteurs calciques, les fibrates et l'amiodarone.

Une fois l'objectif de LDL-cholestérol atteint, un contrôle annuel du bilan lipidique sera institué dans le but de vérifier l'observance thérapeutique.

L'objectif principal du traitement étant de prévenir la survenue ou la récurrence de complications vasculaires, un ECG de repos sera effectué chaque année. Il sera complété au besoin par des examens susceptibles de dépister l'apparition de lésions athéromateuses avant qu'elles ne se révèlent par une complication aiguë :

- réalisation tous les 2 à 5 ans, selon le contexte, d'une épreuve d'effort sur ergocycle ou sur tapis roulant.
- réalisation tous les 3 à 5 ans d'une écho-doppler vasculaire des troncs supra-aortiques et des artères des membres inférieurs (sans oublier l'aorte abdominale) chez les patients à plus haut risque (hypertendus, fumeurs).

L'intérêt de la réalisation annuelle d'un bilan de surveillance vasculaire "allégé" comportant par exemple une mesure de l'index systolique à la cheville (rapport de la pression systolique humérale sur la pression systolique tibiale postérieure ou pédieuse) par Doppler et une mesure échographique de l'épaisseur intima-média de la paroi carotidienne, n'est pas actuellement validé.