

Items 129, 129 bis : Dyslipidémies

Collège des Enseignants de Nutrition

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

ENC :	3
SPECIFIQUE :	3
I Généralités	3
II Bilan lipidique	4
III Recherche d'une hyperlipoprotéinémie secondaire	5
IV Evaluation du risque cardiovasculaire global - Evaluation de l'état artériel	6
V Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique	8
V.1 Moyens thérapeutiques	8
V.2 Principaux repères thérapeutiques	9
V.3 Objectifs cibles pour le LDL-c et conduite du traitement	10
V.4 Surveillance du traitement et suivi	12
VI Situations particulières	14
VII ANNEXE : Caractéristiques des hyperlipoprotéinémies (selon la classification phénotypique de Fredrickson) et des hypoHDLémies	15
VII.1 Hyperlipoprotéinémies de type I et de type V : Hyperlipidémies exogènes	15
VII.2 Hyperlipoprotéinémie de type II A : hypercholestérolémie exclusive (LDL)	17
VII.3 Hyperlipoprotéinémie de type IIB : hyperlipidémie mixte (LDL + VLDL)	18
VII.4 Hyperlipoprotéinémie de type III : dysbêtalipoprotéinémie (β VLDL ou IDL)	19
VII.5 Hyperlipoprotéinémie de type IV : hyperlipidémie endogène (VLDL)	20
VII.6 Hypoalphalipoprotéinémie	21

OBJECTIFS

ENC :

- Item 129 : Expliquer les facteurs de risque cardio-vasculaire et leur impact pathologique; Prendre en charge les hyperlipoprotéinémies; Appliquer la prévention primaire et secondaire des facteurs de risque cardio-vasculaire et les stratégies individuelles et collectives.
- Item 129 bis : Diagnostiquer les principales dyslipidémies primitives et secondaires; Connaître les recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies.

SPECIFIQUE :

- Diagnostiquer une dyslipidémie et la classer.
- Déterminer les objectifs thérapeutiques en fonction du niveau de risque cardio-vasculaire.
- Prendre en charge une hyperlipidémie et détecter les complications du traitement.
- Mettre en place et accompagner les conseils nutritionnels et les prises médicamenteuses dans une démarche d'éducation thérapeutique.

I GÉNÉRALITÉS

- L'athérosclérose est un phénomène artériel inflammatoire chronique induit et entretenu par un excès de cholestérol circulant.
- Les dyslipidémies, en particulier les formes avec hypercholestérolémies, sont une cause majeure de la maladie coronaire. Le LDL-cholestérol (LDLc) représente la fraction la plus athérogène du cholestérol. Le dosage du HDL-cholestérol (HDLc), fraction dite non athérogène, apporte une information prédictive supplémentaire.
- La prise en charge d'une dyslipidémie fait partie de la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire et du risque cardiovasculaire du patient.
- La démarche thérapeutique comprend schématiquement : l'identification et la confirmation de l'anomalie lipidique (avec la recherche des ATCD familiaux de dyslipidémies), le recueil des facteurs de risque cardiovasculaire, la détermination de l'état artériel, la détermination de l'objectif de traitement, les conseils (mode de vie, médicaments) et le suivi.

II BILAN LIPIDIQUE

- Le dépistage d'une dyslipidémie repose sur l'EAL (exploration d'une anomalie lipidique) **Tableau 1**
- Tous les adultes (< 80 ans) doivent être dépistés dès lors qu'ils ont un facteur de risque mais il n'est pas justifié de répéter ce bilan lorsqu'il est normal.
- En cas de valeurs anormales, une confirmation est indispensable.
- On peut individualiser en pratique clinique courante trois grands types de dyslipidémie selon le phénotype : l'hypercholestérolémie pure, l'hypertriglycéridémie pure et l'hyperlipidémie mixte avec augmentation conjointe de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.
- Ces phénotypes 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 donc pas de relation d'équivalence stricte génotype-phénotype dans le domaine des dyslipidémies.

Tableau 1. Bilan lipidique (EAL)

Un **bilan lipidique complet** comprendra la détermination, au bout de **douze heures de jeûne**, des paramètres suivants :

- aspect du sérum à jeun (clair, opalescent ou lactescent),
- cholestérol total (CT) et triglycérides (TG)
- HDL-cholestérol
- LDL-cholestérol (calculé par la formule de Friedwald, valable à condition que les triglycérides soient inférieurs à 4 g/l :

$$\text{LDLc} = \text{CT} - \text{HDLc} - \text{TG}/5 \text{ (en g/l)}$$

Les facteurs de conversion de mmol/l en g/l sont : cholestérol x 0,387 ; triglycérides x 0,875.

Chez un patient sans facteur de risque, le bilan est considéré comme normal si :

- LDLc < 1,60 g/l
- TG < 1,50 g/l
- HDLc > 0,40 g/l

Note : les apolipoprotéines principales sont :

- l'**Apo A1** : son taux évolue parallèlement à celui du HDLc ; sa diminution est liée à une augmentation du risque cardiovasculaire
- l'**Apo B100** : elle représente plus de 90% des apoprotéines des LDL ; il existe une corrélation positive entre le taux de LDLc et celui d'apo B100
Leur dosage n'est pas justifié en pratique clinique

III RECHERCHE D'UNE HYPERLIPOPROTÉINÉMIE SECONDAIRE

- La mesure de la glycémie à jeun doit être réalisée de façon systématique en cas de dyslipidémie. Le diabète de type 2 est non seulement une cause de dyslipidémie mais aussi un facteur de majoration du risque cardiovasculaire.
- Les examens complémentaires sont orientés en fonction du contexte clinique : dosage de TSHus en cas d'hypercholestérolémie prédominante, créatininémie, protéinurie à la bandelette en cas d'hyperlipidémie mixte ou d'hypertriglycéridémie (**Tableau 2**)
- La mise en évidence d'une dyslipidémie primitive implique une enquête familiale pour dépister efficacement les apparentés éventuellement affectés.

Tableau 2. Principales causes d'hyperlipidémies secondaires

Hyperlipidémies secondaires

- **avec hypercholestérolémie prépondérante**

- hypothyroïdie (TSH us)

- cholestase (gamma GT, phosphatases alcalines)

- **avec HTG prépondérante**

- diabète de type 2 (glycémie à jeun systématique)

- obésité abdominale (IMC, tour de taille) -syndrome néphrotique (bandelette +/- protéinurie)

- insuffisance rénale (créatininémie)

Hyperlipidémies iatrogènes (interrogatoire)

- corticoïdes

- contraception oestro-progestative

- diurétiques thiazidiques

- bêta bloquants non cardio-sélectifs

- rétinoïdes (isotrétinoïne)

- immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus)

- antirétroviraux

- antipsychotiques de 2ème génération

IV EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL - EVALUATION DE L'ÉTAT ARTÉRIEL

- La présence, l'importance et l'ancienneté des facteurs de risque cardiovasculaire associés à la dyslipidémie doivent être précisés pour définir l'objectif thérapeutique selon la valeur de LDL cholestérol (**Tableau 3**)
- Trois catégories de patients à haut risque cardiovasculaire sont identifiés (**Tableau 4**)
- En l'état actuel des connaissances, des explorations telles que l'EKG, l'EKG d'effort, l'imagerie carotidienne, la mesure de l'épaisseur intima-média, ne sont pas justifiés de manière systématique chez les patients dyslipidémiques asymptomatiques

Tableau 3. Facteurs de risque cardiovasculaire devant être pris en compte pour le choix de l'objectif thérapeutique selon les valeurs de LDL-cholestérol

Age -homme de 50 ans ou plus -femme de 60 ans ou plus
Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce -infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin -infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin
Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
HTA permanente traitée ou non
Diabète de type 2 traité ou non
HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l)
Facteur protecteur : HDL-cholestérol > 0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque

Recommandations AFSSAPS 2005

Tableau 4. Les trois catégories de patients à haut risque cardiovasculaire pour lesquels le LDLcholestérol doit être inférieur à 1 g/l

1/ Les patients ayant des antécédents

- de maladie coronaire avérée (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté)
- de maladie vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie périphérique à partir du stade II)

2/ Les patients ayant un diabète de type 2, sans antécédent vasculaire mais ayant un haut risque cardiovasculaire défini par :

- o âge
 - homme de 50 ans ou plus
 - femme de 60 ans ou plus
- o antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin
- o tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
- o HTA permanente traitée ou non
- o HDL-cholestérol < 0,40 g/l
- o microalbuminurie (> 30 mg/24 heures)

3/ Les patients ayant un risque >20% de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque)

*Protéinurie > 300 mg/24 h ou clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault < 60 ml/min.

Formule de Cockcroft-Gault : Clairance de la créatinine = $(140 - \text{âge ans}) \times \text{poids (kg)} \times K$ en ml/min/1,73 m², créatininémie en $\mu\text{mol/l}$, K = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme

Recommandations AFSSAPS 2005

V PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT DYSLIPIDÉMIQUE

- La prévention cardiovasculaire est soit primaire, chez les patients sans maladie cardiovasculaire, soit secondaire chez les patients qui ont une maladie cardiovasculaire. Les patients ayant fait un accident coronaire doivent bénéficier d'un traitement préventif au décours de l'accident aigu.
- La prévention cardiovasculaire a des effets démontrés dans la population générale adulte (et ce avec une efficacité proportionnelle au niveau de risque) mais aussi chez les sujets âgés de 70 à 80 ans, les femmes ménopausées, les personnes hypertendues ou diabétiques de type 2 et les patients ayant des antécédents vasculaires personnels.
- Le bénéfice de la prévention cardiovasculaire (primaire et secondaire) par les hypolipémiants n'est pas exclusivement coronaire mais s'étend à l'ensemble des événements cardiovasculaires.
- L'intervention thérapeutique vise un niveau « cible » de LDLc. La réduction du risque cardiovasculaire dépend de l'abaissement des concentrations de LDLc.
- La prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire associés est indispensable en hiérarchisant les priorités.
- Les hyperlipidémies **secondaires iatrogènes** ne doivent pas donner lieu à des prescriptions d'hypolipémiants sans avoir traité au préalable la maladie causale ou, si possible, arrêté le traitement responsable.
- La prescription d'hypolipémiants n'est pas justifiée chez les nombreux sujets ayant un risque cardiovasculaire faible. Le « conseil nutritionnel » est la base des mesures de prévention cardio-vasculaire à proposer à ces sujets.

V.1 MOYENS THÉRAPEUTIQUES

- **Conseils alimentaires**
- **Conseils pour l'activité physique**
 - Un premier objectif est d'atteindre le niveau d'activité physique recommandé à la population générale soit 30 minutes/j d'activité d'intensité modérée, type marche à un bon pas.

- **Médicaments**

- Les principales classes de médicaments utilisés dans la prise en charge des différentes dyslipidémies sont :
 - les statines
 - les résines
 - les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol
 - les fibrates
 - l'acide nicotinique.
- Quatre statines ont montré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire avec le plus haut niveau de preuve : atorvastatine, simvastatine, pravastatine et fluvastatine,. (rosuvastatine : études en cours).

D'autres hypolipémiants ont également montré un bénéfice en prévention primaire ou secondaire (gemfibrozil, cholestyramine).

V.2 PRINCIPAUX REPÈRES THÉRAPEUTIQUES

- Les conseils nutritionnels, au delà des recommandations de modifications de l'alimentation, doivent également intégrer des recommandations d'activité physique régulière.
- Une prise en charge des facteurs de risque associés est nécessaire : tabagisme, diabète de type 2, HTA
- Une alimentation plus équilibrée et la pratique d'une activité physique régulière permettent d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux dans de nombreux cas.
- En dehors des formes familiales de dyslipidémies, pour les patients avec 0 ou 1 facteur de risque cardiovasculaire associé, les modifications nutritionnelles peuvent souvent permettre, à elles seules, d'atteindre les objectifs thérapeutiques.
- Quand une thérapeutique médicamenteuse est indiquée, il s'agit le plus souvent d'une statine, sauf dans les 3 circonstances suivantes : intolérance aux statines ;
 - LDLc < 1 g/l associé à des TG élevés et un HDLc bas ;
 - hypertriglycéridémie sévère isolée (TG > 4 g/l).

- Les fibrates ne doivent pas être utilisés en première intention dans les hypercholestérolémies pures ou mixtes.
- Le traitement hypolipémiant débute habituellement par les posologies les plus faibles. En l'absence d'évaluation suffisante, l'utilisation de fortes doses, voire de combinaisons thérapeutiques, est à discuter au cas par cas.
- Sont privilégiés les traitements hypolipémiants ayant démontré leur efficacité sur des preuves cliniques (cad prévention de la survenue d'événements cliniques cardiovasculaires), par rapport à ceux n'ayant démontré qu'une efficacité sur des critères biologiques.
- L'atteinte de l'objectif thérapeutique ne doit pas se faire au prix d'un traitement hypolipémiant excessif ou mal toléré.

V.3 OBJECTIFS CIBLES POUR LE LDL-C ET CONDUITE DU TRAITEMENT

Objectifs (Schéma AFSSAPS) :

- Cinq niveaux « cibles » de LDLc définissent l'intervention thérapeutique. Ils sont déterminés en fonction de l'état vasculaire du patient et du nombre des facteurs de risque cardiovasculaire présents associés à la dyslipidémie.
- Ces objectifs thérapeutiques ne s'appliquent pas à l'hypercholestérolémie familiale (risque cardiovasculaire élevé, sous estimé par les tables de calcul de risque), pouvant justifier un traitement plus précoce.

En situation de prévention primaire :

- Les conseils nutritionnels seront proposés en première intention pour une période minimale de 3 mois. Il sera poursuivi même si l'objectif thérapeutique est atteint.
- Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 3 mois de modifications comportementales durables concernant l'alimentation et l'activité physique, une thérapie médicamenteuse visant à obtenir une diminution supplémentaire du LDLc doit être instituée, en complément de ces modifications.

En cas de haut risque vasculaire, en prévention secondaire ou risque équivalent :

- Le traitement médicamenteux doit être institué d'emblée, associé aux modifications nutritionnelles et à la prise en charge des autres facteurs de risque (tabagisme, surpoids, sédentarité...).
- La règle générale est d'obtenir des concentrations de LDLc inférieures à 1 g/l. mais l'objectif thérapeutique dépend de chaque cas particulier (tolérance du traitement, concentrations initiales de cholestérol).

Indications des médicaments hypolipémiants dans les situations cliniques courantes

Cf Tableau 5

Associations d'hypolipémiants

- Une bithérapie peut être nécessaire en deuxième intention chez certains patients à haut risque. Sa tolérance musculaire est souvent moindre
- En fonction de l'anomalie lipidique résiduelle sous monothérapie, sont possibles :
 - -pour ↓ LDLc : statine + ézétimibe ou statine + résine
 - pour ↓ TG et ↑ HDLc : statine + acide nicotinique ou statine + fibrate
- L'association de plusieurs hypolipémiants, appartenant à la même classe pharmacologique, est illogique et dangereuse.
- L'association statine + fénofibrate, déconseillée en routine, peut se discuter après avis spécialisé. Elle nécessite une surveillance clinique et biologique régulière et rigoureuse.
- La combinaison gemfibrozil + statine est formellement contre-indiquée.

Tableau 5. Indications des hypolipémiants dans situations cliniques fréquentes

Situation	1ère intention	2ème intention
Hypercholestérolémies pures ou mixtes (LDLC)	statines	ézétimibe ou résines ou fibrates ou acide nicotinique
Hypertriglycéridémies - TG entre 1,5 et 4 g/l - si intervention diététique insuffisante et si TG > 4 g/l	d'abord mesures portant sur le mode de vie : perte de poids (si surpoids), activité physique régulière, réduction de la consommation de glucides simples ou d'alcool en fonction de la sensibilité alimentaire	fibrates ou acide nicotinique

Surveillance musculaire : CPK

Un dosage des CPK avant traitement est nécessaire uniquement dans les situations à risque suivantes :

- insuffisance rénale
- hypothyroïdie
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique
- antécédents personnels d'effets indésirables musculaires avec un fibrate ou une statine
- abus d'alcool
- âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.

Tout symptôme musculaire inexplicé apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK.

A l'inverse, en l'absence de signe clinique, la surveillance systématique des CPK n'a pas d'intérêt démontré.

Des atteintes musculaires (myalgies et rhabdomyolyses) ont également été observées sous Ezétimibe, seul ou associé à une statine.

Interactions médicamenteuses

Le risque d'interactions médicamenteuses nécessite d'être vigilant lorsque de telles associations sont prescrites : statine + fibrate, fibrate + AVK, ou cholestyramine + autre médicament.

VI SITUATIONS PARTICULIÈRES

Enfant

- L'hyperlipidémie de l'enfant est une pathologie rare qui nécessite une prise en charge spécialisée.
- Le dépistage est justifié chez les enfants en raison :
 - d'une obésité
 - d'antécédents familiaux de dyslipidémie (hypercholestérolémie familiale)
 - d'antécédents familiaux vasculaires précoces
- La prise en charge initiale repose sur les conseils nutritionnels
- La prescription d'un hypolipémiant (avis spécialisé) est réservée, en règle générale, aux formes familiales avec une élévation importante du LDLc

Sujet âgé

- Chez les sujets âgés de 70 à 80 ans, les mêmes règles de prise en charge que chez les sujets plus jeunes sont appliquées
- Chez les sujets âgés de plus de 80 ans :
 - il n'est pas recommandé de débiter un traitement en prévention primaire
 - les critères permettant la prolongation du traitement en prévention primaire sont :
 - le cumul de facteurs de risque
 - l'absence de pathologie non cardiovasculaire réduisant notablement l'espérance de vie
 - une bonne tolérance du traitement

Sujet atteint de syndrome métabolique

- Le syndrome métabolique, qui associe insulino-résistance et obésité abdominale, est défini par la présence d'une augmentation de la glycémie à jeun, d'une hypertriglycémie ou d'une diminution du HDLc, d'une HTA et d'une augmentation du tour de taille. Le cumul de ces facteurs de risque (il en faut 3 pour porter le diagnostic) est associé à une élévation du risque cardiovasculaire et du risque de diabète de type 2.

- La prise en charge du syndrome métabolique fait d'abord appel à des conseils nutritionnels.
- A l'heure actuelle, aucun médicament n'a d'indication spécifique dans le traitement du syndrome métabolique.
- La stratégie thérapeutique consiste à prendre en charge individuellement chaque facteur de risque (par ex. hypolipémiant pour la dyslipidémie).

Sujet VIH+

- L'infection VIH et ses différents traitements, favorisent les dyslipidémies, en particulier les hypertriglycéridémies parfois sévères.
- En cas d'échec de l'optimisation du traitement antirétroviral, ces patients doivent être traités selon les règles habituelles, en choisissant les hypolipémiants présentant le risque le plus faible d'interactions médicamenteuses avec les traitements antiVIH, notamment parmi les statines : pravastatine et rosuvastatine.

VII ANNEXE : CARACTÉRISTIQUES DES HYPERLIPOPROTÉINÉMIES (SELON LA CLASSIFICATION PHÉNOTYPIQUE DE FREDRICKSON) ET DES HYPOHDLÉMIES

Comme déjà indiqué, le phénotype lipidique peut changer chez un même individu en fonction de circonstances variées (maladies cause d'une dyslipidémie secondaire, changement d'alimentation ou d'activité physique). Il n'y a donc pas de relation d'équivalence stricte génotype-phénotype dans le domaine des dyslipidémies.

VII.1 HYPERLIPOPROTÉINÉMIES DE TYPE I ET DE TYPE V : HYPERLIPIDÉMIES EXOGÈNES

Le type 1 et le type V constituent les hyperlipidémies de la voie exogène du métabolisme des lipoprotéines.

Biologie

Type 1 :

- présence de chylomicrons (CM) dans le plasma après 12 h de jeûne
- TG $\uparrow\uparrow\uparrow$ > 15 g/l (constitués de chylomicrons à l'électrophorèse)
- TG/CT > 2,5 (exprimé en g/l)
- décantation : sérum clair et anneau crémeux

Type V :

- présence de chylomicrons (CM) et de VLDL dans le plasma après 12 h de jeûne
- TG ↑↑↑ (constitué de VLDL et de chylomicrons à l'électrophorèse)
- Ratio TG/CT ↑ [CT :N, ↓ ou ↑, LDLc N, ↓ ou ↑]
- HDLc ↓
- décantation : sérum lactescent avec anneau crémeux

Clinique : syndrome d'hyperchylomicronémie

- Apparition parfois dès l'enfance
- xanthomatose éruptive : (très inconstante) 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
- douleurs post-prandiales, dyspepsie,
- hépato-splénomégalie,
- lipémie rétinienne,
- risque de pancréatite aiguë +++ : principale complication ; risque d'autant plus marqué qu'il y a déjà eu un antécédent similaire et que l'hyperTG est sévère.

Etiologie

- **Primitive** : rare
 - découverte dans l'enfance se présente alors en phénotype de type I,
 - se révèle souvent plus tardivement à l'âge adulte et généralement alors en phénotype de type V
 - souvent contexte familial d'hypertriglycéridémie (plus ou moins sévère)
 - transmission généralement sous un mode autosomique récessif
 - l'activité LPL est diminuée dans le plasma
 - Mutation de la LPL elle-même, ou de ses co-activateurs apo CII, apo AV.

- **Secondaire**

- Intrication d'une étiologie de dyslipidémie secondaire et de facteurs de susceptibilité génétique plus ou moins marqués (mutation hétérozygote ou polymorphismes facilitant la survenue d'une hyperTG).
- souvent décompensation transitoire d'autres dyslipidémies primitives (dysbétalipoprotéïnémie et hyperlipidémie familiale combinée).

Ainsi la majorité des phénotypes V sont le fait de plusieurs facteurs (souvent plus de 3) : une dyslipidémie primitive et une ou plusieurs causes de dyslipidémies secondaires (obésité abdominale, consommation d'alcool, diabète de type 2, corticothérapie, prise d'oestrogènes, grossesse, ...). Ces facteurs favorisants expliquent le passage d'un phénotype IIB ou IV à un phénotype V.

VII.2 HYPERLIPOPROTÉINÉMIE DE TYPE II A : HYPERCHOLESTÉROLÉMIE EXCLUSIVE (LDL)

Biologie

- CT ↑↑ (constitué de LDL à l'électrophorèse)
- HDLc le plus souvent normal
- TG : valeurs normales
- sérum clair

Clinique

- **arc cornéen, xanthelasma** (inconstants)
- **xanthomes tendineux (inconstants)** (tendon d'Achille, tendons extenseurs des doigts)
- athéromatose et ses complications prématurées

Etiologie

- **Formes primitives :**

1) Formes monogéniques

Elles représentent une cause d'hypercholestérolémie sur 20, mais doivent être reconnues et dépistées compte tenu de leurs conséquences cardio-vasculaires prématurées

Type 1a-hypercholestérolémie familiale (HF): mutation des récepteurs aux LDLc. Dans la forme homozygote, exceptionnelle (1/1 000 000), il existe un déficit complet en récepteurs,

la concentration de LDLc dépasse 4 g/l dès la naissance. Il existe une fréquente infiltration athéromateuse de la partie initiale de l'aorte. Les complications coronaires peuvent survenir avant la fin de la première décennie et la majorité des patients décèdaient avant l'âge de 20 ans en l'absence de traitement.

Dans la forme hétérozygote, fréquente (environ 1/500) 50 % des récepteurs sont fonctionnels, l'hypercholestérolémie est présente dès la petite enfance avec un LDLc > 1,85 g/l en général. Le pronostic, directement lié à la concentration du cholestérol, est sévère. Les complications ischémiques surviennent chez les fumeurs dans les formes sévères dès l'âge de 30 ans. La moitié des hommes étaient victimes d'un infarctus à l'âge de 50ans.

Type 1b-formes liées à une anomalie structurale de l'apoprotéine B. La déficience familiale en apo B 100 est due à une mutation responsable d'une substitution d'une arginine en position 3500 par une glutamine. La liaison de l'apo B au récepteur LDL est altérée d'où un déficit du catabolisme des LDL. Un peu moins fréquente (1/1200) cette maladie a le même tableau clinique que l'HF hétérozygote.

2) formes polygéniques

Les plus fréquentes (prévalence : environ 1%), ces formes sont la conséquence de l'interaction entre des facteurs génétiques 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). Elles répondent souvent bien aux mesures diététiques. Les critères suivants permettent de les distinguer des HF : l'absence de caractère familial (moins de 10 % des apparentés ont un phénotype II a contre plus de 50 % dans les formes monogéniques), leur caractère modéré et leur sensibilité au régime. La frontière avec l'HF n'est pas toujours claire.

- **Formes secondaires** : hypothyroïdie, cholestase

VII.3 HYPERLIPOPROTÉINÉMIE DE TYPE IIB : HYPERLIPIDÉMIE MIXTE (LDL + VLDL)

Biologie

- CT ↑ (constitué de LDL à l'électrophorèse)
- LDLc↑ (apolipoprotéine B ↑)
- TG ↑ (constitué de VLDL à l'électrophorèse) et HDLc ↓
- sérum trouble

Clinique

- dépôts extra-vasculaires de cholestérol moins fréquents que dans le type IIA : arc cornéen
- Pas de xanthomes en règle générale
- Augmentation du risque cardio-vasculaire
- Intrication +++ avec syndrome métabolique
- Fluctuations +++ du bilan lipidique chez le cas index et chez les apparentés (apparence de IIA transitoire au type IIb, IV voir V exceptionnellement)

Etiologie

- **Forme primitive** : hyperlipidémie familiale combinée
- la plus fréquente des dyslipidémies (1 à 2 % de la population adulte)
- se démasque à l'âge adulte
- Transmission oligogénique
- combinaison de plusieurs polymorphismes favorisant sa survenue
- Mécanismes : augmentation de la production d'apo B100 par le foie
- **Formes secondaires** : diabète/syndrome métabolique, hypothyroïdie, syndrome néphrotique

VII.4 HYPERLIPOPROTÉINÉMIE DE TYPE III : DYSBÉTALIPOPROTÉINÉMIE (B VLDL OU IDL)

Biologie

- CT ↑ (constitué d'IDL ou βVLDL à l'électrophorèse)
- LDLC ↓ (faussement élevé avec la formule de friedwald inopérante ici) et HDLC ↓
- TG ↑ (constitué de βVLDL à l'électrophorèse) (augmentation équimolaire avec le cholestérol)
- sérum trouble

Clinique

- dépôts extra-vasculaires de cholestérol moins fréquents que dans le type IIA fonction de l'intensité et de la chronicité des troubles
- **xanthomes des plis** palmaires: jaune orangés, pathognomoniques
- **xanthomes tubéreux** : en relief , jaune orangés, (genoux, coudes, doigts en juxta-articulaire)
- augmentation du risque cardio-vasculaire

Etiologie

- **Primitive** : dysbétalipoprotéïnémie familiale Mutation du gène codant pour l'apoprotéine E responsable d'une diminution de l'affinité des remnants de VLDL ou des chylomicrons pour les récepteurs apo E, d'où un ralentissement de leur catabolisme hépatique. Soit homozygotie E2/E2 Soit autre mutation avec effet de dominance négative Il faut en général un facteur favorisant pour que la maladie décompense : obésité, diabète de type 2 ou hypothyroïdie
- **Secondaire** : néant !

VII.5 HYPERLIPOPROTÉINÉMIE DE TYPE IV : HYPERLIPIDÉMIE ENDOGÈNE (VLDL)

Biologie

- TG ↑ (VLDL à l'électrophorèse) : 3 à 15 g/L
- CT normal (ou modérément ↑ par les 12-20% de cholestérol des VLDL), LDLC normal
- HDLC ↓
- sérum trouble à lactescent

Clinique

- Rare dans la forme primitive, très fréquent dans la forme secondaire asymptomatique, rare chez l'enfant, apparaissant en général à l'âge adulte
- augmentation du risque cardio-vasculaire controversé
- passage possible en phénotype V avec risque de pancréatite aiguë sous l'effet de facteurs favorisants (traitement par corticoïde ou oestrogène, diabète)

Etiologie

- **Primitive**

- Fréquence : 0,2 à 0,3 %
- Mécanisme : augmentation de la production de grosses VLDL riches en triglycérides par le foie ; le mécanisme est lié à une anomalie du métabolisme des acides biliaires. Elle s'exprime en fonction de circonstances favorisantes (obésité, insulino-résistance, alimentation riche en glucides (surtout sucres simples : saccharose, fructose), ou consommation d'alcool

- **Secondaire** : surproduction de triglycérides par le foie et ou déficit du catabolisme des VLDL. Les causes sont nombreuses (Tab 1) diabète déséquilibré (surtout de type 2), obésité abdominale, alcool, médicaments (corticoïdes, oestroprogestatifs, antirétroviraux)

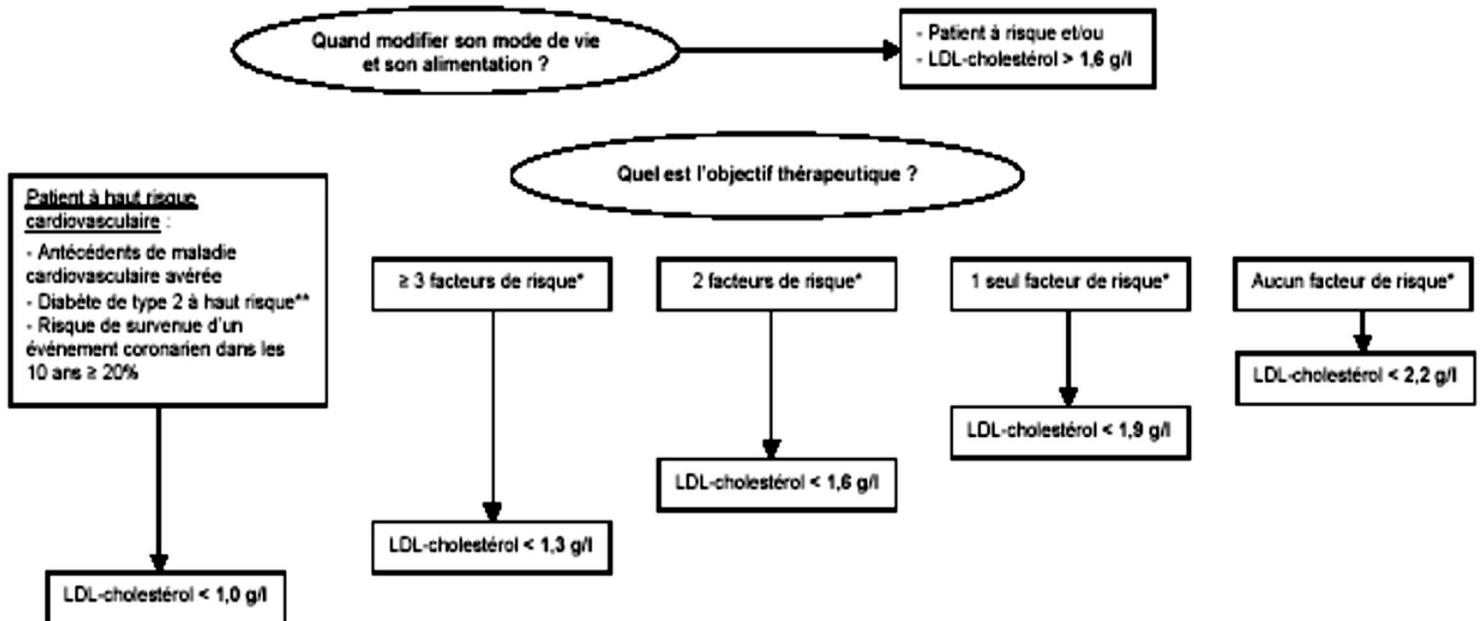
VII.6 HYPOALPHALIPOPROTÉINÉMIE

Une concentration de HDLc inférieur à 0,40 g/l est un facteur de risque majeur qui s'ajoute aux autres facteurs de risque.

Etiologie

- **Primitive** : très rare : mutation de l'apo A1, déficit en LCAT (fish eye disease), maladie de Tangier (mutation du transporteur ABCA1) ; athérogénicité variable
- **Secondaire** fréquente) : principalement 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).

PRISE EN CHARGE DU PATIENT DYSLIPIDEMIQUE



* **Facteurs de risque cardiovasculaire associés à une dyslipidémie**

- **Age** - homme de 50 ans ou plus
- femme de 60 ans ou plus
- **Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce**
- infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin ;
- infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin.
- **Tabagisme actuel** ou arrêté depuis moins de 3 ans
- **Hypertension artérielle permanente traitée ou non traitée** (se reporter aux recommandations spécifiques)
- **Diabète de type 2 traité ou non traité** (se reporter aux recommandations spécifiques)
- **HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l)** quel que soit le sexe

Facteur protecteur

- **HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/l (1,5 mmol/l)** : soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque

** **Diabète de type 2 à haut risque**

- atteinte rénale,
- ou au moins deux des facteurs de risque suivants : âge, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, tabagisme, hypertension artérielle, HDL-cholestérol < 0,40 g/l, microalbuminurie (> 30 mg/24 h).