

# Item 129 bis : Dyslipidémies

---

**Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires**

**Date de création du document    2011-2012**

## Table des matières

ENC :.....	3
SPECIFIQUE :.....	3
I Diagnostic phénotypique.....	4
II Éliminer une cause d'hyperlipidémie secondaire.....	5
III Diagnostic des hyperlipidémies primitives.....	6
III.1 Hypercholestérolémies familiales monogéniques.....	6
III.1.1 Par mutation du gène du LDL-récepteur.....	6
III.1.2 Liée à une mutation de l'apolipoprotéine B (apoB).....	6
III.2 Hypercholestérolémies polygéniques.....	7
III.3 Hyperlipidémie familiale combinée.....	7
III.4 Dysbétalipoprotéïnémie (ex-type III).....	7
III.5 Hypertriglycéridémie familiale (ex-type IV).....	8
III.6 Hyperchylomicronémies primitives (ex-types I et V).....	8
IV Évaluation du risque cardiovasculaire global.....	8
V Prise en charge thérapeutique des dyslipidémies.....	10
V.1 Objectifs thérapeutiques.....	10
V.2 Traitement diététique.....	11
V.3 Traitement médicamenteux.....	12
V.3.1 Principes généraux.....	12
V.3.2 Hypercholestérolémies pures et hyperlipidémies mixtes.....	12
V.3.3 Hypertriglycéridémies pures.....	13
V.4 Surveillance du traitement hypolipémiant.....	13
VI Annexes.....	13

## OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer les principales dyslipidémies primitives et secondaires.
- Connaître les recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies.

SPECIFIQUE :

- Connaître les définitions des trois grands types d'hyperlipidémies et savoir explorer une anomalie lipidique (EAL).
- Savoir identifier une hyperlipidémie secondaire.
- Connaître succinctement les principaux types d'hyperlipidémies primitives.
- Connaître la notion de risque cardiovasculaire global, comment l'estimer et comment intégrer le phénotype lipidique à cette estimation.
- Connaître les cibles thérapeutiques concernant le LDL-cholestérol en fonction du niveau de risque.
- Savoir prescrire un régime alimentaire hypolipémiant.
- Connaître les règles de prescription et de surveillance des principaux médicaments hypolipémiants et notamment les statines.

Les risques médicaux associés aux dyslipidémies sont essentiellement le *risque de maladie cardiovasculaire athéromateuse* quelle que soit la localisation. Il est associé :

- positivement et de façon graduelle, à la concentration de Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de basse densité)
- négativement et de façon graduelle, à la concentration de High Density Lipoprotein (lipoprotéine de haute densité)
- à l'hypertriglycémie à (HyperTriGlycémie)

Les autres risques sont beaucoup plus rares à envisager : surtout le risque de pancréatite aiguë en cas d'hypertriglycémie > 10 g/L.

## I DIAGNOSTIC PHÉNOTYPIQUE

---

Le bilan lipidique (phénotype) d'un sujet à un moment donné représente une situation instantanée, qui peut varier notamment en fonction des facteurs environnementaux (principalement l'alimentation et le statut pondéral). Le phénotype ne préjuge pas nécessairement du génotype, ni du mécanisme physiopathologique sous-jacent. Un génotype donné peut parfois s'exprimer chez un même sujet sous forme de plusieurs phénotypes en fonction des circonstances et notamment l'alimentation.

Le *bilan lipidique usuel* consiste en l'exploration d'une anomalie lipidique (Exploration d'une Anomalie Lipidique) comportant les dosages du cholestérol total (Cholestérol Total), du HDL-cholestérol et des triglycérides (TriGlycéride), à partir desquels la concentration de LDL-cholestérol est calculée par la formule de Friedewald soit :  $LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$  (en g/L) ou  $TG/2,2$  (en mmol/L). Cette formule n'est valable que pour des TG < 4 g/L. Bien que le risque associé au LDL-C et au HDL-C soit graduel, les recommandations Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (2005) considèrent que le bilan lipidique est normal si les valeurs suivantes sont présentes simultanément :

- LDL-C < 1,6 g/L ;
- HDL-C > 0,4 g/L ;
- TG < 1,5 g/L.

La classification ancienne de Fredrickson (types I, IIa, IIb, III, IV, V) est une classification biochimique qui est de moins en moins utilisée dans la pratique clinique, au profit d'une classification pragmatique en trois types :

- hypercholestérolémie pure (ex-type IIa) : LDL-c > 1,60 g/L ;
- hypertriglycéridémie pure (essentiellement type IV : TG > 1,5 g/L) ;
- hyperlipidémie mixte : association d'une hypercholestérolémie et d'une hypertriglycéridémie (essentiellement type IIb ; rarement type III).

L'hypoHDLémie (< 0,40 g/L chez l'homme ; 0,50 g/L chez la femme) peut être associée à l'une ou l'autre des catégories précédentes.

### Remarque

Les coefficients de conversion entre g/L et mmol/L sont :

- cholestérol :  $g/L \times 2,58 = mmol/L$  ;  $mmol/L \times 0,387 = g/L$  ;
- triglycérides :  $g/L \times 1,14 = mmol/L$  ;  $mmol/L \times 0,875 = g/L$ .

## II ÉLIMINER UNE CAUSE D'HYPERLIPIDÉMIE SECONDAIRE

Le tableau 1 résume les principales étiologies d'hyperlipidémies secondaires, l'outil diagnostique usuel pour les rechercher et le type d'hyperlipidémie le plus souvent associé à ces étiologies.

**Tableau 1. Hyperlipidémies secondaires**

Étiologies	Moyen diagnostique	Type d'hyperlipidémie*
<b>Hypothyroïdie</b>	Thyroid-Stimulating Hormone (thyroïdostimuline)	HyperCholestérolémie/HyperLipidémie Mixte
<b>Cholestase</b>	Bilirubine, phosphatase alcaline	HCH
<b>Syndrome néphrotique</b>	Protéinurie, œdème	HLM
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	Créatinine	HTG/HLM
<b>Alcoolisme</b>	Interrogatoire	HTG
<b>Diabète</b>	Glycémie, HbA1C	HTG
<b>Hyperlipidémie iatrogène</b>	Interrogatoire	
<b>Œstrogènes</b>	Interrogatoire	HTG
<b>Corticoïdes</b>	Interrogatoire	HLM/HTG
<b>Rétinoïdes</b>	Interrogatoire	HTG
<b>Antirétroviraux</b>	Interrogatoire	HTG
<b>Ciclosporine</b>	Interrogatoire	HCH/HLM
<b>Diurétiques, bêta-bloquants</b>	Interrogatoire	HTG modérée

\* HCH : hypercholestérolémie ; HLM : hyperlipidémie mixte ; HTG : hypertriglycéridémie.

### III DIAGNOSTIC DES HYPERLIPIDÉMIES PRIMITIVES

---

Pour des raisons didactiques, on présente ici une classification génotypique des dyslipidémies primitives. Dans la pratique, les modalités d'expression phénotypique (bilan lipidique) présentent d'importantes zones de chevauchement entre divers types de dyslipidémies génétiques. Aussi le diagnostic génotypique n'est-il pas toujours facile à poser avec certitude en dehors d'investigations génétiques (qui ne sont pas souvent nécessaires pour la prise en charge thérapeutique).

#### III.1 HYPERCHOLESTÉROLÉMIES FAMILIALES MONOGÉNIQUES

##### III.1.1 Par mutation du gène du LDL-récepteur

- Forme hétérozygote :
  - 50 % des récepteurs aux LDL sont touchés, 50 % sont fonctionnels ;
  - fréquente (1/500 dans la population) ;
  - avec une élévation importante du LDL-C entre 2 et 5 g/L ;
  - parfois, dépôts lipidiques caractéristiques : xanthomes tendineux, arc cornéen prématuré ;
  - risque cardiovasculaire élevé.
- Forme homozygote :
  - exceptionnelle (1/1 000 000 dans la population) ;
  - élévation majeure du LDL-C > 5 g/L ;
  - dépôts lipidiques xanthomateux présents dès l'enfance ;
  - complications athéromateuses (y compris rétrécissement aortique) pouvant survenir dès la première décennie.

##### III.1.2 Liée à une mutation de l'apolipoprotéine B (apoB)

- Mutation de l'apoB entraînant une gêne à la reconnaissance du récepteur au LDL.
- Fréquence de l'ordre de 1/600 dans la population.
- Expression de l'hypercholestérolémie plus modérée avec LDL-C classiquement entre 2 et 3 g/L.
- Xanthomes rares.

### III.2 HYPERCHOLESTÉROLÉMIES POLYGÉNIQUES

- Hyperlipidémie très fréquente avec LDL-C entre 1,3 et 2,5 g/L le plus souvent ; parfois HTG associée.
- Prédisposition familiale polygénique.
- Physiopathologie faisant probablement intervenir plusieurs mécanismes.
- Souvent assez sensible à l'alimentation.
- Risque cardiovasculaire modulé par le niveau de l'hypercholestérolémie et la présence des autres facteurs de risque.

### III.3 HYPERLIPIDÉMIE FAMILIALE COMBINÉE

- Fréquente : 1 à 2 % de la population.
- Peut s'exprimer avec des phénotypes lipidiques variables dans la famille, et parfois chez un même individu (en fonction du poids et de l'alimentation) : hyperlipidémie mixte, hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie pures.
- Dans l'expression la plus fréquente (hyperlipidémie mixte modérée), le cholestérol total varie typiquement entre 2,5 et 3,5 g/L (LDL-C entre 1,6 à 2,5 g/L) et les triglycérides entre 1,5 et 5 g/L.
- Risque cardiovasculaire dépendant du niveau de l'hyperlipidémie et des autres facteurs de risque associés.

### III.4 DYSBÉTALIPOPROTÉINÉMIE (EX-TYPE III)

- Rare, environ 1/5 000 à 1/10 000.
- Deux conditions pour l'expression d'une dysbétalipoprotéinémie :
  - prédisposition génétique nécessaire : isoforme E2 de l'apolipoprotéine E à l'état homozygote E2/E2 ;
  - + un autre facteur : surpoids, diabète, hypothyroïdie, certains traitements.
- Cholestérol 3-6 g/L et triglycérides 4-10 g/L ; intérêt du lipidogramme et du typage de l'apoE.
- Xanthomes plans palmaires et xanthomes tubéreux jaune orangé caractéristiques mais rares.
- Risque cardiovasculaire élevé.
- Traitement : diététique ; fibrates plus efficaces que les statines dans cette forme.

### III.5 HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE FAMILIALE (EX-TYPE IV)

- Rare.
- Hypertriglycémie pure (type IV) chez le sujet et les apparentés atteints (le diagnostic différentiel est l'hyperlipidémie familiale combinée s'exprimant parfois sous forme d'une HTG).
- Grande variabilité du niveau de TG, dépendant du surpoids, de l'alcool et des sucres.
- Chylomicronémie pouvant être associée (type V) en cas de poussée majeure d'HTG.
- Risque athérogène incertain.

### III.6 HYPERCHYLOMICRONÉMIES PRIMITIVES (EX-TYPES I ET V)

- Très rares.
- HTG majeure > 10 g/L pouvant aller jusqu'à 100 g/L.
- Type I en cas d'hyperchylomicronémie pure (enfant), type V en cas d'élévation associée des Very Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de très basse densité)
- Mutation génétique sous-jacente.
- Risque majeur de pancréatite aiguë.

## IV ÉVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL

Selon les recommandations de l'AFSSAPS (2005), la prise en compte des principaux facteurs de risque (tableau 2) reste adaptée à la pratique.

**Tableau 2. Facteurs de risque cardiovasculaire à prendre en considération dans l'évaluation du risque cardiovasculaire d'un sujet dyslipidémique.**

<b>Facteurs de risque</b>	Âge	Homme de 50 ans ou plus Femme de 60 ans ou ménopausée
	Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce	Infarctus Du Myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent de premier degré de sexe masculin IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent de premier degré de sexe féminin
	Tabagisme	Actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans



	HyperTension Artérielle permanente	Traitée ou non
	Diabète de type 2	Traitée ou non
	HDL-cholestérol < 0,40 g/L	Quel que soit le sexe
<b>Facteur protecteur</b>	HDL-cholestérol > 0,60 g/L	Soustraire alors un facteur de risque

Trois niveaux de risque sont ainsi définis :

- risque faible : zéro facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- risque intermédiaire : au moins un facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- haut risque vasculaire : antécédents de maladie cardiovasculaire avérés ou risque considéré comme équivalent (tableau 3).

**Tableau 3. Les trois catégories de patients à haut risque cardiovasculaire pour lesquels le LDL-cholestérol doit être inférieur à 1 g/L**

<b>Patients ayant des antécédents de :</b>	Maladie coronaire avérée : angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté
	Maladie vasculaire avérée : accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie périphérique à partir du stade II
<b>Patients ayant un diabète de type 2, sans antécédent vasculaire mais ayant un haut risque cardiovasculaire défini par :</b>	Atteinte rénale*
	OU au moins deux des facteurs de risque suivants : âge : <ul style="list-style-type: none"> <li>• homme de 50 ans ou plus</li> <li>• femme de 60 ans ou plus</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antécédents familiaux de maladie coronaire précoce : <ul style="list-style-type: none"> <li>• infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe masculin ;</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe féminin</li> <li>• tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans</li> <li>• hypertension artérielle permanente traitée ou non (se reporter aux recommandations spécifiques)</li> <li>• HDL-cholestérol &lt; 0,40 g/L (1,0 mmol/L) quel que soit le sexe</li> <li>• micro-albuminurie (&gt; 30 mg/24 h)</li> </ul>
<p><b>Patients ayant un risque &gt; 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque)**</b></p>	

- 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 =  $140 \rightarrow \text{âge (ans)} \times \text{poids (kg)} \times K$  en mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; créatininémie en µmol/L. \*\* Cf. HAS : recommandations sur les méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global.

## V PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES DYSLIPIDÉMIES

Elle reste basée en France en 2010 sur les recommandations de l'AFSSAPS émises en 2005.

### V.1 OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES

Le LDL-c demeure actuellement le principal objectif thérapeutique, car les preuves de bénéfice cardiovasculaire reposent sur son abaissement. Cinq objectifs thérapeutiques sont proposés pour le LDL-c en fonction du nombre de facteurs de risque présents (tableau 4).

**Tableau 4. Objectifs thérapeutiques pour le LDL-C (recommandations pour la prise en charge du patient dyslipidémique, AFSSAPS, 2005)**

Niveaux de risque cardiovasculaire	Objectif pour le LDL-C (g/L)
0 facteur de risque	< 2,20
1 facteur de risque	< 1,90
2 facteurs de risque	< 1,60
> 2 facteurs de risque	< 1,30

Prévention secondaire cardiovasculaire ou risque équivalent	< 1,00
-------------------------------------------------------------	--------

Ces objectifs thérapeutiques ne s'appliquent pas à l'hypercholestérolémie familiale dont le risque cardiovasculaire est élevé et qui peut ainsi justifier un traitement plus précoce ou plus actif.

### *Attention*

*La Société européenne de cardiologie a fixé maintenant l'objectif du LDL-C < 0,8 g/L en prévention secondaire cardiovasculaire.*

## V.2 TRAITEMENT DIÉTÉTIQUE

Il est indiqué en présence de toute anomalie lipidique et de tout facteur de risque. En prévention primaire, il doit être initié seul pendant au moins 3 mois. En prévention secondaire, le traitement médicamenteux peut être instauré plus précocement. Dans tous les cas, le traitement diététique est poursuivi au long cours.

Les mesures diététiques générales sont les suivantes :

- apport lipidique global < 35-40 % de l'apport énergétique total ;
- réduction des graisses saturées (Apport en Graisses Saturées
- privilégier l'apport des graisses mono-insaturées (Apport en Graisses Mono-InsaturéesApport en Graisses Poly-Insaturées
- limiter l'apport de cholestérol alimentaire < 300 mg/j ;
- apport de cinq fruits ou légumes/j ;
- modérer l'apport sodé < 6 g/j ;
- en cas d'excès pondéral, favoriser la réduction pondérale.

Les mesures diététiques spécifiques aux hypertriglycéridémies sont les suivantes :

- pour toutes les hypertriglycéridémies modérées sans hyperchylomicronémie, les trois facteurs importants à considérer sont :
  - réduction pondérale en cas d'excès (notamment excès d'adiposité abdominale),
  - réduction de l'alcool,
  - réduction des sucres simples.

- Ces mesures nutritionnelles constituent l'essentiel du traitement des hypertriglycéridémies modérées, les traitements médicamenteux n'ayant qu'un impact marginal dans ce cadre ;
- les hypertriglycéridémies majeures ( $> 10$  g/L) avec hyperchylomicronémie constituent des cas particuliers :
  - avis spécialisé nécessaire pour affirmer le diagnostic et les orientations thérapeutiques notamment au plan nutritionnel,
  - dans ces cas particuliers, réduction nécessaire de l'apport lipidique  $< 30$  g/j.

### V.3 TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

#### V.3.1 Principes généraux

- En prévention primaire, l'introduction du traitement ne se fait qu'après au moins 3 mois de traitement diététique bien suivi et contrôlé. Les posologies initiales sont faibles et l'adaptation posologique peut se faire progressivement pour atteindre l'objectif thérapeutique (cf. tableau 3.4).
- En prévention secondaire, le traitement médicamenteux est en général indiqué d'emblée, en association au traitement diététique.
- Les associations de traitements hypolipémiants sont rarement indiquées et justifient un avis spécialisé préalable. L'association statine + fibrate est classiquement à risque et vivement déconseillée.
- Les statines sont contre-indiquées en cas de grossesse.

#### V.3.2 Hypercholestérolémies pures et hyperlipidémies mixtes

- Premier choix : une statine (bénéfice cardiovasculaire le mieux démontré). Les molécules les plus anciennes sont la simvastatine (Zocor®, Lodalès®) et la pravastatine (Elisor®, Vasten®), les plus récentes la rosuvastatine (Crestor®) et l'atorvastatine (Tahor®).
- Second choix (intolérance aux statines) : ézetimibe (Ezetrol®) et/ou colestyramine (Questran®) et/ou fibrates et/ou acide nicotinique.

### V.3.3 Hypertriglycériidémies pures

- TG 1,5 à 4 g/L : traitement diététique seul.
- TG > 4 g/L malgré une diététique bien suivie : parallèlement au traitement diététique, un traitement médicamenteux peut être instauré par fibrate, éventuellement associé à des AGPI n-3 à forte posologie.

### V.4 SURVEILLANCE DU TRAITEMENT HYPOLIPÉMIANT

- Efficacité jugée sur un bilan lipidique 2 à 3 mois après la mise en route du traitement.
- Tolérance jugée sur :
  - la clinique : en particulier les myalgies, notamment sous statines ;
  - la biologie : transaminases à 3 mois ; le dosage des Créatine PhosphoKinase

#### *Pour en savoir plus*

Bruckert E. Stratégie de la prise en charge des dyslipidémies athérogènes. In : Société française de cardiologie. *Cardiologie et maladies vasculaires*. Paris : Masson ; 2007. p. 287-291.

## VI ANNEXES

---

### BIBLIOGRAPHIE

- Bruckert E. : Stratégie de la prise en charge des dyslipidémies athérogènes. In : Société française de cardiologie. *Cardiologie et maladies vasculaires*. Masson ; 2007, 287-91.