

# Métabolisme des lipoprotéines Dyslipoprotéinémies

## 1. Introduction / Généralités

### A. Intérêt

Affections cardiovasculaires : première cause de décès dans pays industrialisés (31% en France, en 2000)

Principaux facteurs de risque cardio-vasculaire : dyslipidémies, diabète, obésité, HTA, tabagisme.

**Hyperlipoprotéinémies** : plus de 2% de la population

80% des personnes victimes d'un IDM sont porteuses d'un trouble du métabolisme lipidique

### B. Généralités

Lipides : famille hétérogène de molécules **hydrophobes, insolubles** dans les milieux biologiques aqueux

Principaux lipides du plasma :

- ✓ **Cholestérol** : précurseur essentiel des acides biliaires, vitamine D, hormones stéroïdiennes. Constituant des membranes cellulaires.
- ✓ **Triglycérides** : forme de transport et stockage de l'énergie lipidique, composés d'un glycérol + 3 Ac. gras

Sont véhiculés au sein d'édifices macromoléculaires complexes : les **lipoprotéines**

Les lipides subissent des remaniements constants durant leur transit dans l'espace intravasculaire

Les **apolipoprotéines** (= partie protéique des macromolécules lipoprotéiques), les enzymes lipolytiques, les protéines de transfert et les récepteurs cellulaires permettent le transport et la distribution des lipides

**Trois voies essentielles de transport de la distribution des lipides ::**

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

**Trois types de tissus :**

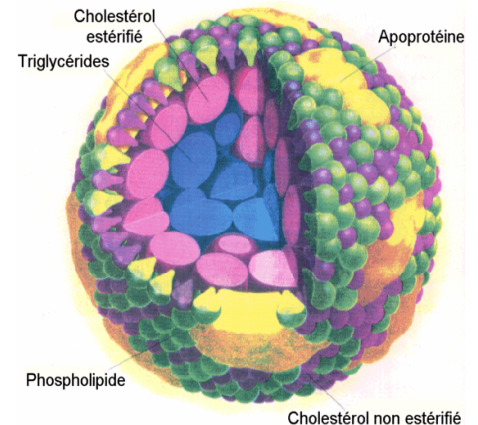
- **Intestin** : absorption des lipides alimentaires
- **Foie** : organe central +++ de gestion du métabolisme des lipides
- **Tissus périphériques** : captent les lipides (cholestérol, AGL)

### C. Structure des lipoprotéines

Les lipoprotéines sont des édifices macromoléculaires

Elles possèdent :

- ✓ Un **NOYAU HYDROPHOBE** : lipides sont **APOLAIRES** de part leur composition en cholestérol estérifié et triglycérides ;
- ✓ Une **COUCHE PERIPHERIQUE AMPHIPATHIQUE** (=hydrophile et hydrophobe à la fois) : constituée d'apolipoprotéines, de phospholipides et de cholestérol libre.



Les lipoprotéines sont classées en différentes classes selon leur charge et leur densité (=caractères physico-chimiques).

A l'exception de l'Apo B, les apoprotéines et le cholestérol non estérifié (libre) peuvent s'échanger des particules lipoprotéiniques ou autres surfaces lipidiques. Les lipides non polaires peuvent être transférés entre les lipoprotéines par des protéines de transfert spécifiques.

### D. Caractéristiques physico-chimiques des lipoprotéines plasmatiques humaines

TYPE DE LIPOPROTEINE	DENSITE (g/ml)	MOBILITE ELECTRO-PHORETIQUE	TAILLE (nm)	POIDS MOLECULAIRE
Chylomicrons	0,93	pas de migration	75-1200	50-1000 x 10 <sup>6</sup>
VLDL	0,93-1,006	préβ	30-80	10-80 x 10 <sup>6</sup>
IDL	1,006-1,019	préβ lent	27-35	5-10 x 10 <sup>6</sup>
LDL	1,019-1,063	β	18-27	~ 2,3 x 10 <sup>6</sup>
HDL2	1,063-1,125	α	9-12	360 000
HDL3	1,125-1,210	α	7-9	175 000
préβHDL	1,210-1,250	préβ	<7 (disques)	
Lp(a)	1,040-1,115	préβ	25-30	~ 2,8 x 10 <sup>6</sup>

**Chylomicrons** = volumineux lobules gras car composés +++ de lipides (triglycérides) et seulement 2 % de prot.

**VLDL** => très faible densité, forte charge en triglycérides ;

**LDL** => faible densité, forte en charge en cholestérol

**HDL** => densité élevée car très petite et chargée en prot.

	Composants de surface				Cœur lipidique	
	CL	PL	APO	Principales Apo	TG	CE
Chylomicrons	2	7	2	B48, E, C	86	3
VLDL	7	18	8	B100, E, C	55	12
IDL	9	19	19	B100, E	23	29
LDL	8	22	22	B100	6	42
HDL2	5	33	40	A1, AII	5	17
HDL3	4	35	55	A1, AII	3	13

(les différents composants sont donnés en pourcentage de masse sèche)

## 2. Métabolisme des lipoprotéines

### A. Généralités

Synthèse => dans le FOIE et l'INTESTIN. Il y a des nombreux échanges et transformations dans sang circulant et tissus.

Fonction de **TRANSPORT** des TG et du Cholestérol

Les TG sont transportés depuis l'intestin ou le foie vers les tissus utilisateurs des AG, qui sont :

- ✓ Muscles
- ✓ Cœur
- ✓ Foie

Les aliments riches en lipides vont au niveau de l'intestin, qui envoie les lipides au niveau du foie pour qu'ils soient métabolisés.

Le foie a un rôle central car il :

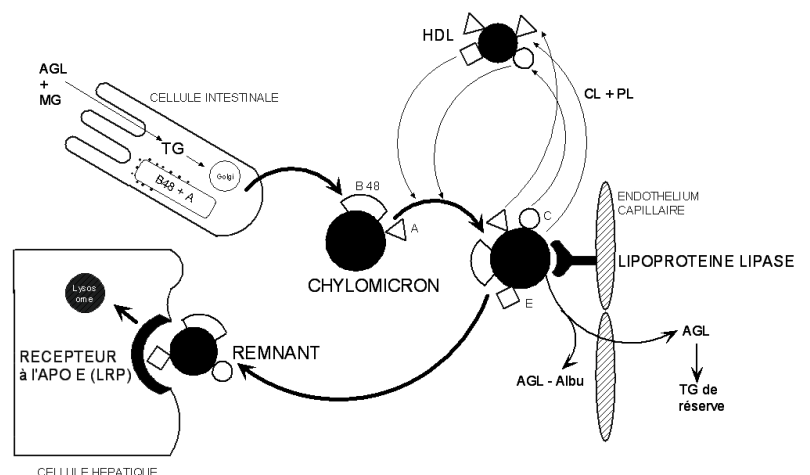
- ✓ utilise le catabolisme des AG pour ses besoins d'énergie
- ✓ transforme les AG par élongation et désaturation et synthétise des TG, PL et du Cholestérol
- ✓ sécrète des LP dans la circulation à destination des tissus périphériques

Le transport des TG à partir du foie permet au foie de se débarrasser de l'excès d'AG (apport alimentaire de sucres, alcool, lipides-post prandial ou AG mobilisés des réserves adipeuses-jeûne).

Le transport du **cholestérol** :

- S'effectue sans cesse
- De l'intestin vers le foie
- Du foie vers les tissus par la sécrétion des lipoprotéines
- Des tissus vers le foie : SEUL ORGAN capable de DEGRADER le cholestérol et de l'éliminer par voie biliaire (voie des LDL, voie des HDL)

La cellule est capable de synthétiser du cholestérol pour ses propres besoins. Lors d'apport en cholestérol, la cellule va économiser ses propres synthèses et puiser le cholestérol du sang circulant.



### B. Absorption des lipides - Métabolisme des chylomicrons

**Par jour et pour l'adulte** : l'absorption est de 80 à 120 g de TG. L'apport de Cholestérol est de 0.3 à 0.6 g.

Si le repas n'apporte pas de lipides, l'intestin utilise les lipides biliaires pour former des chylomicrons. L'intestin synthétise du cholestérol.

**Action de la lipase pancréatique** :  $TG \rightarrow AG + \text{glycérol} + \text{Monoglycérides}$  (sont absorbés au niv. entérocytes)

Dans la cellule intestinale les Ac. gras et les monoglycérides s'associent et resynthétisent des TG.

Ces TG s'associent au couple d'apoprotéines **Apo A** et **Apo B48** (spécifique de l'intestin). Il y a formation de **chylomicrons natifs**.

Leur durée de vie est très courte puisqu'ils sont rapidement pris en charge par la lipoprotéine lipase, qui est une enzyme au niveau de l'endothélium capillaire de nombreux tissus qui ont besoin d'acides gras (TA, muscle et cœur). La lipoprotéine lipase nécessite la présence de l'Apo C2, qui est amené dans la circulation par HDL. Il y a donc hydrolyse des chylomicrons natifs.

D'une part, le cholestérol et les phospholipides produits vont donner des HDL => dans la circulation

D'autre part, les TG produits vont être hydrolysés pour donner des AG :

- ✓ une partie rejoint le TA et est transformée en TG
- ✓ une autre partie est transportée dans la circulation générale grâce à l'albumine.

Cette dernière fraction va former des **remnants de chylomicrons**.

Le remnant a perdu ses constituants de surface (= chol libre et phospholipides) et 90 % de ses TG.

L'HDL cède l'Apo E aux remnants qui leur est nécessaire pour être reconnus par un R. particulier du foie : le **LRP**.

⇒ Les chylomicrons se fixent donc au niveau du foie.

### C. Voie des VLDL – LDL : du foie vers les tissus

Pour sécréter des VLDL le foie reçoit des AG qu'il transforme en TG. Les AG proviennent des **glucides alimentaires** (60 g de glucose → 20 g d'AG), des **lipides alimentaires** (résidus de chylomicrons), des **AG mobilisés à partir du tissu adipeux**

⇒ 40 à 50 g de TG à sécréter/j soit 2 à 3 g de VLDL/heure.

**VLDL naissante → (CETP) VLDL enrichie en CE → (LPL) IDL → LDL**

Explications :

Au niveau du foie, les TG vt s'associer aux cholestérols, aux PL et à la cupule protéique Apo B100 + Apo E + Apo C pour donner le VLDL qui est réservé à la circulation.

Dans circulation, il y a un échange cst de TG du VLDL contre du Cholestérol estérifié d'HDL => ceci grâce à la CETP (= Cholestérol Estérifié Transfert Protéin.)

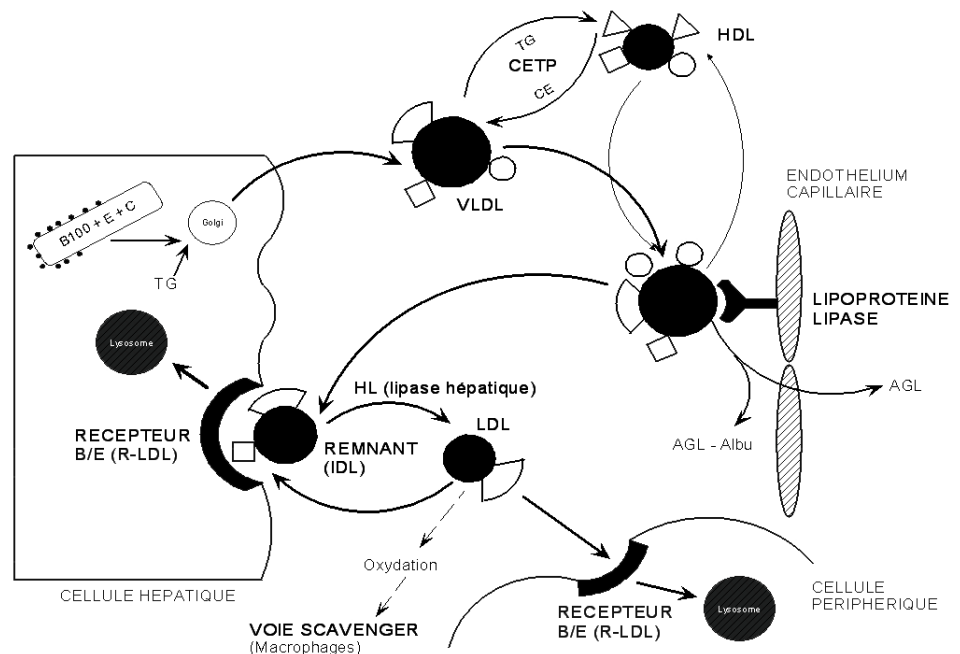
Le VLDL s'enrichit donc en cholestérol.

Dans l'endothélium capillaire, la lipoprotéine lipase prend en charge le VLDL.

Les constituants de surface vont être dissociés et rejoindre le HDL.

Les AG libres vont être :

- récupérés par les tissus périphériques
- pris en charge par l'albumine dans le plasma



Le VLDL hydrolysé a donc perdu un gd nbre de ses TG et va donc former le remnant du VLDL qui est en fait l'IDL.

L'IDL ne possède plus que l'Apo E (=> qui lui permet d'être reconnu par le R. B/E du foie) et l'Apo B100.

**N.B :** IDL = lipoprotéine de densité intermédiaire ou IDL pour Intermediate Density Lipoprotein en anglais sont des lipoprotéines responsables du transport de molécules de cholestérol, libre ou estérifié, et de triglycérides, dans le sang (wikipédia).

Une partie de l'IDL va être internalisé rapidement au niveau du foie, via R-LDL (car grande affinité).

½ vie IDL = 3 ou 4 heures, donc pas d'IDL dans plasma lors prise de sang. Puis IDL dégradé dans hépatocyte.

Une seconde fraction d'IDL subit l'action de la lipase hépatique et se transforme en particule terminale du métabolisme de l'IDL, c'est la **LDL**. → ne contient pratiquement plus de TG mais est riche en cholestérol estérifié.

La LDL est reconnue par son R. au niv. du foie et des tissus périph. grâce à l'Apo B100.

Mais affinité moindre => durée de vie LDL (2 à 3 jours) est donc > à celle IDL.

Le LDL peut aussi être oxydé et reconnu par les macrophages, c'est la **voie scavenger**.

Par de R. VLDL au niveau du foie.

**LDL = étape terminale de la vie des VLDL**

## D. LDL : structure et métabolisme

### 1. Structure

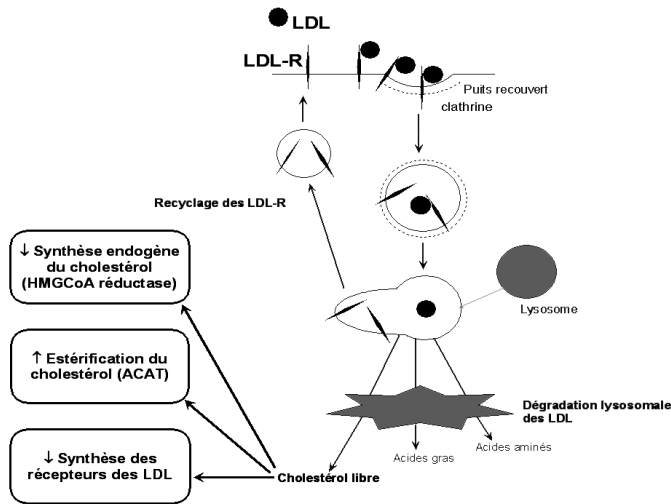
Les LDL sont des lipoprotéines constituées :

- ✓ d'un cœur hydrophobe ac TG et cholestérol estérifié
- ✓ d'une surface amphipathique ac Apo B100, PL et cholestérol libre.

### 2. Métabolisme

Dans la circulation, LDL est reconnu par son R. (=R-LDL) au niv. de puits d'endocytose recouverts de clathrines, grâce à son Apo B100.

Il y a dès lors formation de vésicules d'endocytose puis d'endosomes, où il règne à l'intérieur un environnement acide qui va dissocier LDL de son R.



R-LDL est pris en charge rapidement par des vésicules de recyclage et est recyclé en surface (environ une centaine de fois) → économies d'énergie.

Puis, fusion LDL et lysosome qui dégrade le LDL en AG, A.A et cholestérol désestérifié (libre).

La cellule fait entrer du cholestérol et va ainsi augmenter son pool de cholestérol libre. Se produit une down-régulation :

- ✓ inhibition de la synthèse endogène par inhibition de l'**HMGCoA réductase** ;
- ✓ augmentation de l'estérification du cholestérol par l'ACAT, pr le mettre en réserve ;
- ✓ répression du gène R-LDL

⇒ ça bloque l'entrée du cholestérol au bout d'un certain temps.

La cellule possède donc des moyens lui permettant de limiter son taux de cholestérol.

Si trop de cholestérol, LDL peuvent passer dans l'intima des artères → modification du métabo. des LDL et déviation de la voie des R-LDL.

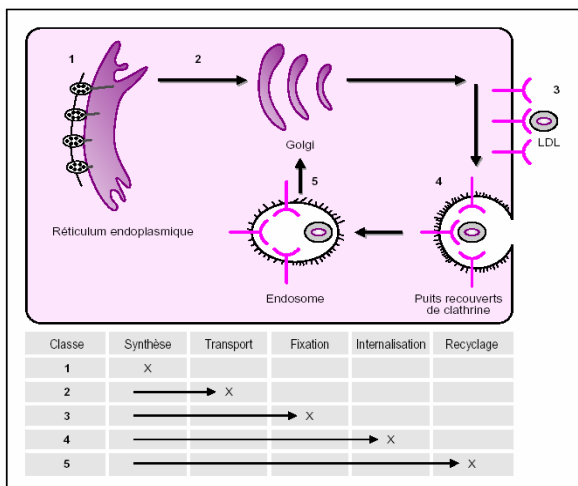
LDL sont oxydés et suivent la voie des macrophages (=voie scavenger) => pas de down régulation.

Les macrophages sont bourrés de cholestérol au niv. des artères. Formation de **stries lipidiques** artérielles et début de **plaque d'athérome** (cf anapath...).

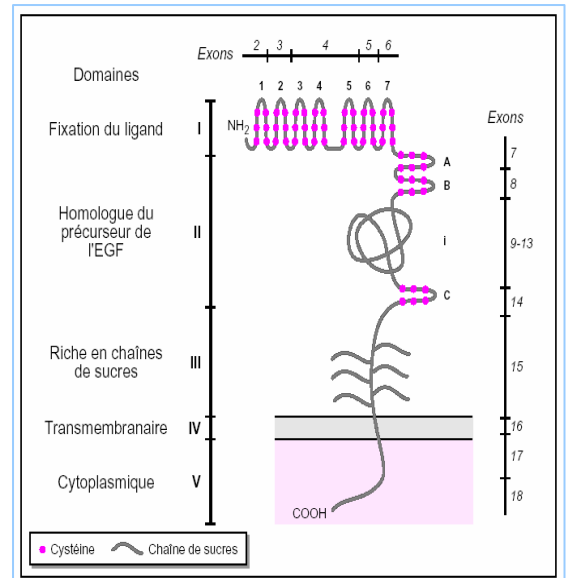
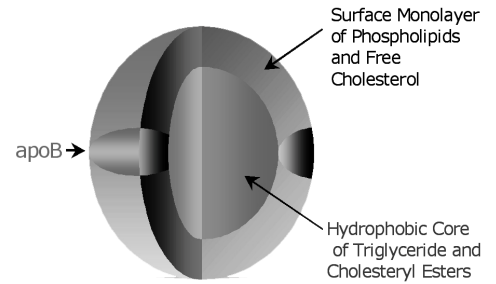
### 3. Récepteurs des LDL

Son rôle est crucial dans la captation cellulaire des LDL. Ubiquitaire MAIS surtout au niv. du **FOIE** et glandes surrénales. Les récepteurs hépatiques permettent 2/3 de l'épuration plasmatique des LDL.

### 4. Classes fonctionnelles des mutations du gène LDL-R (hypercholestérolémies génétiques)



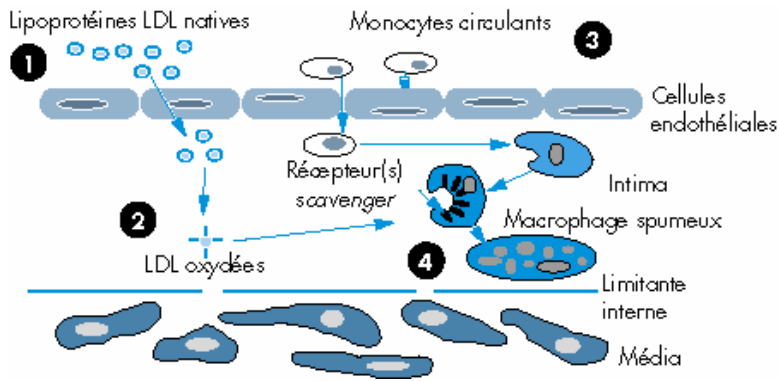
### Structure des LDL



Ces hypercholestérolémies familiales sont d'origine génétique → mutation du gène R-LDL. Conséquences :

- atteinte directe de la synthèse du R. : forme la plus grave et la plus fréquente ;
- atteinte de sont transport depuis le réticulum endoplasmique jusqu'à l'appareil de Golgi ;
- problème de sa fixation au LDL ;
- problème d'internalisation ;
- problème de recyclage (forme d'atteinte la moins grave).

## 5. Représentation schématique des différentes étapes de la formation de la strie lipidique



1 – Pénétration et accumulation des LDL dans l'intima

2 – Oxydation des LDL

3 – Recrutement, margination et diapédèse des monocytes-macrophages

4 – Captation des LDL oxydés par les macrophages par l'intermédiaire des récepteurs *scavenger* et transformation des macrophages en cellules spumeuses.

## 6. Effets des LDL oxydés (=Ox-LDL)

Surexpression des molécules d'adhésion (ICAM, VCAM, sélectine) → passage des leucocytes dans l'intima.

Surexpression des chimiokines, facteurs de croissance, cytokines → accumulation de MΦ dans les lésions (MCP-1, GM-CSF), prolifération des CML (PDGF), réponse inflammatoire (TNF $\alpha$ , IL1).

Surexpression de **récepteurs scavenger** : captation des Ox-LDL et formation des cellules spumeuses.

Surproduction de matrice extracellulaire (collagène, fibronectine) → fibrose, sténose, rétention des LP dans la plaque, stabilité.

Surexpression de métalloprotéases (MMP-1, MMP-9) → remodelage, fragilisation de la plaque.

Surexpression d'enzymes oxydantes (lipoxigénase) → aggravation du processus oxydatif.

Surexpression de protéines de l'hémostase (FT, PAI-1) → effet pro-thrombotique.

Activation des voies apoptiques → endothélium → perte de l'intégrité; CML et MΦ → centre nécrotique, fragilisation de la plaque.

## 7. LDL petites et denses

2 sous classes majeures de LDL :

- ✓ Phénotype A : LDL plus grosses et légères (environ 65%) ;
- ✓ Phénotype B : LDL petites et denses (environ 25%). Facteurs génétiques et environnementaux. (sexe masculin, ménopause, obésité abdominale, régime riche en hydrates de carbone).

LDL petites et denses sont associées à des anomalies lipidiques :

- ✓ Augmentation des TG et des VLDL-TG
- ✓ Augmentation de l'apo B
- ✓ Diminution du C-HDL et de l'apo A1
- ⇒ Favorisent l'athérosclérose.

Incidence +++ des LDL petites et denses dans le diabète de **type 2** et le **syndrome métabolique**.

### Hypertriglycéridémie :

Principale cause de formation des LDL petites et denses. L'hyperproduction de **VLDL-TG** favorise l'action de la CETP → augmentation de l'échange de TG et de CE entre VLDL et HDL et entre VLDL et LDL → enrichissement en TG des HDL et LDL. Sous l'action de la lipase hépatique, les LDL enrichies en TG et appauvries en CE deviennent des **LDL petites et denses**.

### Athérogénicité +++ car :

- Plus forte propension à pénétrer la paroi vasculaire.
- Oxydabilité accrue → captation préférentielle par les récepteurs scavenger des macrophages.
- Plus forte affinité pour les protéoglycanes de la paroi.
- Plus faible affinité pour le récepteur B/E ou récepteur des LDL (natives).
- De plus la baisse du C-HDL compromet voie anti-athérogène et l'augmentation des VLDL contribue à un état prothrombotique.

## E. HDL : structure et métabolisme

### 1. Structure

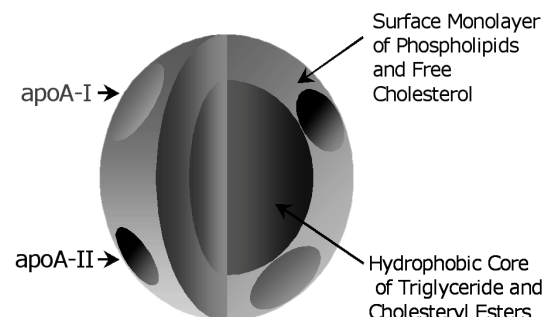
HDL = bon cholestérol. Contient 2 apoprotéines majeures : l'**Apo A1** et l'**Apo A2**.

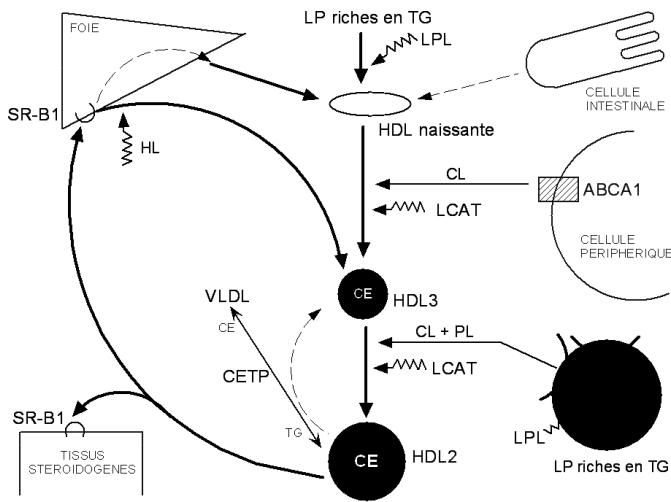
Est plus dans car a plus de A1 et de A2.

### 2. Métabolisme

Le foie est capable de synthétiser des HDL naissantes, ainsi que les protéines circulantes en lâchant des TG.

Les HDL naissantes sont aussi un peu produites par l'intestin.





Les HDL naissants n'ont pas vraiment de cœurs hydrophobes → restent sous forme de disques.

Ils pompent cholestérol libre à des cellules et sont capables de l'estérifier grâce à l'enzyme LCAT ac l'apoenzyme A1 = cofacteur.

Le disque se transforme en sphère grâce à la formation du cœur hydrophobe de HDL → libère une place en surface pour récupérer cholestérol libre.

Les cellules possèdent des transporteurs ABCA1 capables de transférer du cholestérol et des lipides.

Au départ la HDL formée est du HDL 3 puis devient HDL 2 lorsqu'il récupère du cholestérol et des TG (grâce à hydrolyse des grosses molécules).

HDL2 = particule terminale riche en cholestérol estérifié → capable de céder, de redevenir plus petite et de le reprendre.

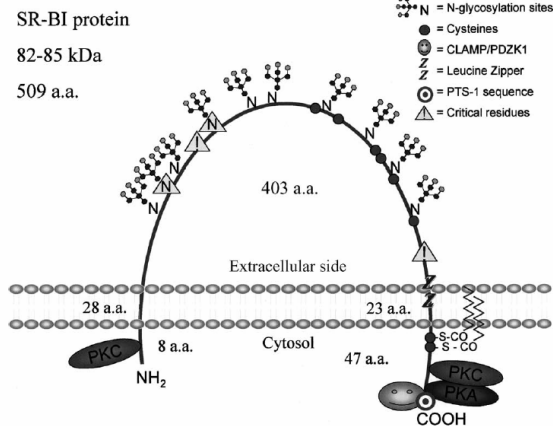
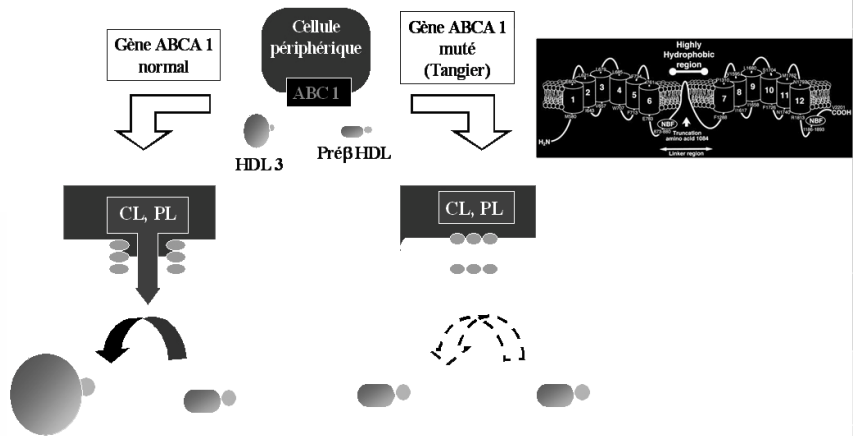
HDL peut aller dans l'intima pour reprendre le cholestérol des cellules spumeuses puis ils le ramènent au niv. du foie ou elle subit l'action de la lipase hépatique qui la retransforme en petites HDL (=HDL3).

Au niv. foie, R. SR-B1 capable de prendre le cholestérol de la HDL2 sans l'internaliser → HDL a un rôle de navette.

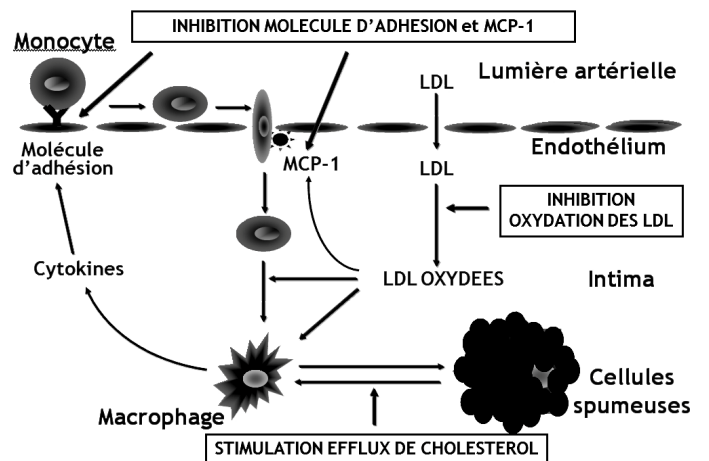
Au bout d'un moment HDL sera dégradé et de nouveaux HDL seront formés.

On retrouve =ment SR-B1 au niv. stérogènes (ovaires et testicules).

### 3. Transporteur ABCA1



### 4. Récepteur SR-B1



## 3. Inhibition de l'athérosclérose par les HDL

L'athérosclérose est initiée par les LDL. Ils pénètrent dans l'endothélium et s'oxydent ce qui provoque l'expression des R. scalanger. Il y a alors une forte sécrétion de molécules chimiotactiques par l'endothélium en particulier MCP-1.

Cela attire les monocytes qui sécrètent des cytokines et l'endothélium surexprime ces molécules d'adhésion. Les macrophages s'accumulent dans l'intima, se remplissent de LDL et deviennent des cellules spumeuses qui sont à l'origine de l'athérosclérose.

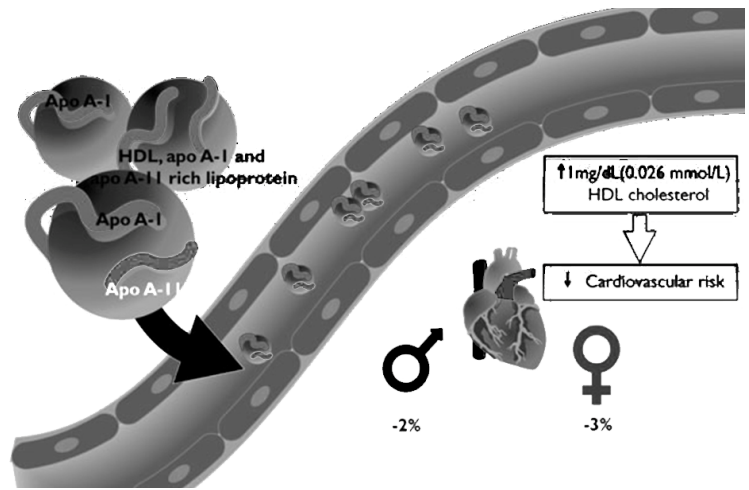
### A. Inhibition de l'athérosclérose par les HDL :

Ils sont capables d'inhiber :

- l'oxydation des LDL
- les molécules d'adhésion
- les molécules chimiotactiques

## B. HDL : une lipoprotéine anti-athérogène :

Si on augmente de 10 mg/L le cholestérol HDL on diminue le risque de maladie cardiovasculaire de 2% chez l'homme et de 3 % chez la femme.

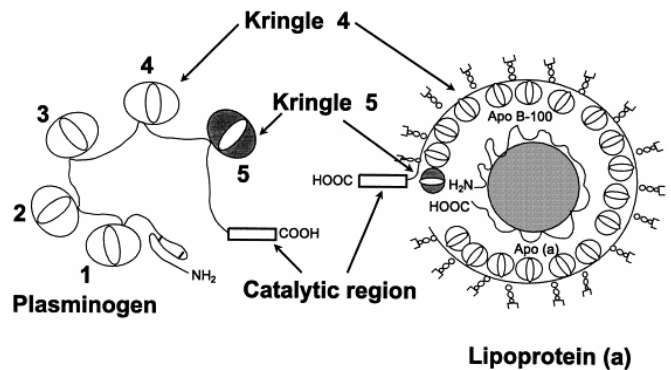


## C. La lipoprotéine (a)

= LDL-like + Apo(a).

Apo(a) → homologie structurale +++ avec le plasminogène  
Apo(a) → nombre variable de copies du kringle IV + 1 copie du kringle V et de la région catalytique.

**Site de clivage** : absence de 2 AA → non reconnu par les activateurs du Pg → pas de transformation de l'apo(a) en enzyme protéolytique.



## D. Lipoprotéine (a) et athéromatose

Pro-thrombotique car :

- Inhibition de la liaison du plasminogène à la fibrine et aux glycoprotéines membranaires des cellules vasculaires
- Inhibition de la formation de plasmine
- Stimulation de la synthèse de PAI-1 et diminution de la synthèse de t-PA

Pro-athérogène car :

- Mauvaise reconnaissance par les R-LDL
- Liaison avec les protéoglycanes
- Oxydation et captation par les récepteurs scavenger

→ Risque cardiovasculaire statistiquement plus élevé pour des concentrations de Lp(a) > 0,30 g/l.

## 4. Modalités de réalisation du bilan lipidique

Le bilan lipidique doit être fait après **12 heures de jeûne**. Si valeurs anormales : confirmation indispensable.

Méthodes de dosage : standardisées, évaluées et régulièrement contrôlées.

Bilan en première intention : **EAL** : Exploration d'une Anomalie Lipidique : **CT (=cholestérol total) + TG + C-HDL + C-LDL**. Le **C-LDL** est calculé par la formule de Friedewald si TG < 4g/l (4,6 mmol/l).

Si **TG ≥ 4 g/l**, le C-LDL ne peut être calculé (dosage direct possible). **Hypertriglycéridémie** : prise en charge adaptée.

Si **pas de FDR** et si **C-LDL < 1,60 g/l**, **TG < 1,50 g/l** et **C-HDL > 0,40 g/l** : **bilan lipidique normal**. Il n'est pas justifié de répéter le bilan plus d'une fois tous les 5 ans (sauf si apparition d'un FDR, changement des habitudes alimentaires, intervention médicamenteuse spécifique, événement cardiovasculaire, augmentation de poids).

En règle générale, pas de bilan lipidique au-delà de 80 ans.

### Formule de Friedewald :

Permet de calculer le C-LDL.

En g/l

$$\text{C-LDL} = \text{CT} - \text{TG}/5 - \text{C-HDL}$$

En mmol/l

$$\text{C-LDL} = \text{CT} - \text{TG}/2,2 - \text{C-HDL}$$

Limites => formule non applicable si :

- ✓ **TG > 4 g/l** (4,6 mmol/l)
- ✓ Présence de chylomicrons
- ✓ Dyslipoprotéinémie de type III

## 5. Prise en charge des dyslipidémies

### A. Schéma général de prise en charge des dyslipidémies

#### 1. VERIFICATION DU CARACTERE PRIMAIRE DE LA DYSLIPIDEMIE

Si dyslipidémies secondaires on arrête le TRT causal.

Il faut traiter la maladie causale ou arrêter le ttt responsable (si possible), avant de mettre sous hypolipémiants. Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie de la grossesse sont physiologiques.

#### 2. EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL

Dénombrer des facteurs de risque → simple addition du nombre de facteurs de risque présents chez le patient. Procédure adaptée à la pratique quotidienne.

→ Equations de risque

### B. Facteurs de risque cardiovasculaire

**Age** : homme de 50 ans ou plus, femme de 60 ans ou plus.

ATCD familiaux de maladie coronaire précoce :

- IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin
- IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin

**Tabagisme** actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans.

HTA permanente traitée ou non.

Diabète de type 2 traité ou non.

**C-HDL < 0,40 g/l** (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe.

FACTEUR PROTECTEUR :

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

### C. Patients en prévention secondaire ou à risques équivalents

PATIENTS AYANT DES ATCD de :

- Maladie coronaire avérée (angor, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté)
- Maladie vasculaire avérée (AVC ischémique, artériopathie périphérique)

PATIENTS DIABETIQUES de TYPE 2, sans ATCD CV, mais à haut risque défini par :

- Atteinte rénale :
  - Protéinurie > 300 mg/24h
  - ou clairance de la créatinine (Cockcroft-Gault) < 60 ml/mn
- Ou au moins 2 FDR : Age, ATCD familiaux de maladie coronaire précoce, tabagisme, HTA, C-HDL < 0,40 g/l,  $\mu$ albuminurie > 30 mg/24h

PATIENTS à RISQUE > 20% de faire un évènement coronarien dans les 10 ans (équation de risque).

### D. Objectifs thérapeutiques : en fonction du C-LDL

TOUS LES PATIENTS AYANT un **C-LDL > 1,60 g/l** ET TOUT SUJET AYANT AU MOINS UN FDR DOIVENT BENEFICIER D'UN TRAITEMENT DIETETIQUE.

En fonction du nombre de FDR, l'objectif thérapeutique consiste à obtenir un C-LDL INFÉRIEUR à :

- ✓ 2,20 g/l (5,7 mmol/l) : 0 FDR
- ✓ 1,90 g/l (4,9 mmol/l) : 1 FDR
- ✓ 1,60 g/l (4,1 mmol/l) : 2 FDR
- ✓ 1,30 g/l (3,4 mmol/l) : ≥ 3 FDR
- ✓ 1 g/l (2,6 mmol/l) : en prévention secondaire ou à risque équivalent.

## 6. Diagnostic d'une dyslipidémie

Analyser des ATCD familiaux ;

Interrogatoire à la recherche de symptômes ;

Examen clinique ;

Bilan biologique ;

Recherche d'une affection ou d'un traitement connus pour entraîner une hyperlipidémie :

- si + , on parle d'hyperlipidémie secondaire ;
- si - , il s'agit d'une hyperlipidémie primitive due à une ou plusieurs anomalies génétiques favorisée par des facteurs d'environnement.

## A. Clinique

### Analyse des ATCD familiaux :

- arbre généalogique
- âge et mode de décès
- parfois enquête génétique

### Symptomatologie

- pauvre
- chercher signes d'une affection responsable d'une dyslipidémie secondaire
- pancréatite aiguë dans grandes hyperTG

### Examen clinique

- recherche dépôts lipidiques

## B. Classification des hyperlipidémies

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

- cholestérol
- triglycérides

## C. Hypercholestérolémie

Augmentation du CT et du C-LDL

Augmentation de l'ApoB

TG normaux

C-HDL normal

Type IIa

Sérum clair

### 2 variétés :

- polygénique (< 3 g/l) +++
- monogénique (familiale)
  - mutation gène récepteur LDL ou gène ApoB
  - hétéroZ (1/500) 4-6 g/l
  - homoZ (1/106) > 6 g/l
  - signes cliniques ++
    - xanthomes tendineux
    - arc cornéen

## D. Hypertriglycéridémies

Augmentation des TG (VLDL), CT et C-LDL normal

C-HDL et ApoA1 ↓ (sauf OH, oestro-progest.)

Sérum opalescent voire lactescent

### Type IV

2 autres formes (rares)

- type I: déficit en LPL, avec présence de CM à jeun
- type V: association des 2

## E. Hyperlipidémies

### 1. Hyperlipidémies mixtes

Augmentation CT, C-LDL, ApoB et TG

Diminution du C-HDL, ApoA1

### Type IIb

En fait il existe souvent un phénotype variable (IIa, IIb voire IV) chez un même individu et dans une même famille.

Importance de la diéto-dépendance pour la part TG.

- Dépistage impératif
- Anamnèse (médicaments) et examen clinique soigneux
- Justifie bilan initial
  - TSH
  - créatininémie
  - transaminases, gGT

➔ Xanthomes palmaires.

Classification internationale (Fredrickson)	Classification française (De Gennes)
IIa	Hypercholestérolémie
IV I V	Hypertriglycéridémies
IIb III	Hyperlipidémies mixtes

90% des HTG dépendent d'erreurs alimentaires +++

- glucides
- alcool
- et surpoids androïde

## 2. Hyperlipidémies secondaires

Dépistage impératif !

Faire anamnèse (médicaments) et examen clinique soigneux.

Justifie bilan initial :

- TSH
- créatininémie
- transaminases, gGT

2 catégories :

- autres pathologies
- médicaments

### **Hyperlipidémies secondaires à une autre pathologie :**

Diabète +++

Endocrinopathies

- Hypothyroïdie ++
- Cushing
- Acromégalie

Affections rénales

- Syndrome néphrotique
- Insuffisance rénale

Affections hépatobiliaires

- Cholestase

### **Hyperlipidémies iatrogènes :**

Corticoïdes

Estro-progestatifs

Bêta-bloquants

Diurétiques

Androgènes (DHEA)

Antirétroviraux (TG ++)

## **7. Dyslipidémies et prévention cardiovasculaire**

Le dépistage repose sur l'**EAL** (=Exploration d'une Anomalie Lipidique).

**5 niveaux « cibles » de C-LDL** définissent l'intervention thérapeutique (fonction de l'état vasculaire et du nombre des FDR cardiovasculaires associés).

L'**abaissement du C-LDL** est le **meilleur** indicateur d'efficacité de la prévention cardiovasculaire : les recommandations de prise en charge sont basées sur ce paramètre.

Cependant, la prise en compte du **C-HDL** et des **triglycérides** est nécessaire.

La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique intègre la correction **de l'ensemble des facteurs de risque**. Elle a pour but de retarder l'apparition (prévention primaire) ou la récurrence (prévention secondaire) des complications cliniques de l'athérosclérose.