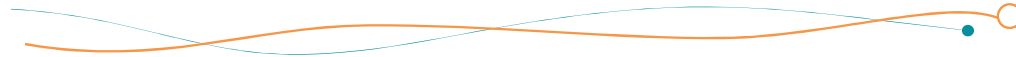


Les dyslipidémies





Les lipoprotéines :

- Composition
 - « **LRT** » : Riches en **TG** : **VLDL** et **Chylomicrons**
 - Riches en **cholestérol** : **HDL** et **LDL**
- Provenance
 - Chylomicrons : origine **exogène**
 - VLDL : **endogène**
- Rôle
 - **Athérogènes** : **LDL**
 - **Anti-athérogènes** : **HDL**

Circonstances de découverte

- **Certaines : origine génétique**
- **La plupart : facteurs alimentaires prépondérants à corriger.**
 - Surcharge pondérale
 - Enquête alimentaire :
 - Trop riche en glucides (index glycémique élevé)
 - Trop riche en graisses (animales)
- **Peu symptômes** : Dépôts lipidiques extra-vasculaires cutanés
- **Recherche traitements, affection connue pouvant perturber le bilan lipidique (signes d'hypothyroïdie...)**
- **Retentissement** : Signes d'athérosclérose , complications ischémiques
- **HTG++** : douleurs abdo (pancréatite aiguë)

Diagnostic biologique ++

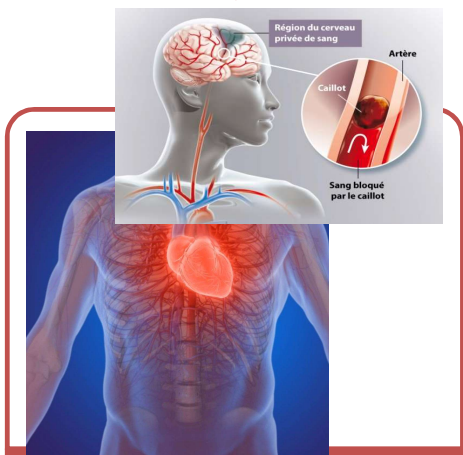
Dyslipidémies et pathologies associées

↑ ↑ : LDL ou Lpa + LP contenant de l'ApoB et/ou ↓ HDL

↑ ↑ : LP contenant des TG (chylomicrons, VLDL)

Anomalie de sécrétion des VLDL

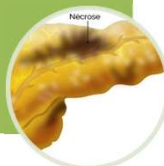
Anomalie de sécrétion des chylomicrons



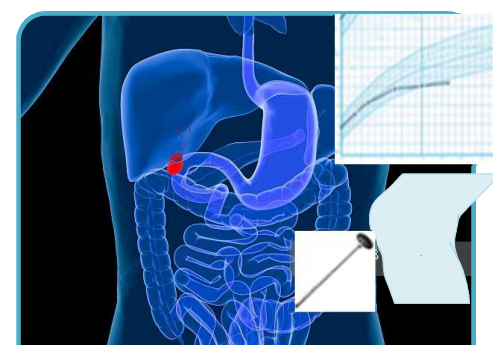
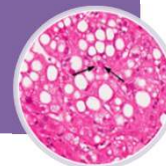
Maladies cardiovasculaires prématurées



Pancréatite



Stéatose hépatique



Malabsorption intestinale



Importance de les diagnostiquer

Bilan lipidique ou EAL : Quand ?

- Dans le cadre d'une évaluation du risque cardiovasculaire RCV
 - H >40ans; F >50 ans ou ménopausée
 - **Lors prescription contraception hormonale oestroprogestative (+glycémie)**
 - **Indépendamment de l'âge : EAL + évaluation RCV**
 - Maladie cardiovasculaire, HTA, Diabète, IMC >30 kg/m², insuffisance rénale, chronique modérée à sévère, maladie auto-immune ou maladie inflammatoire chronique
 - Tabac actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
 - **ATCDT familial de MCV précoce, dyslipidémie**
- **A répéter tous les 5 ans SAUF en cas :**
 - Événement CV
 - Augmentation du poids
 - Modification du mode de vie
 - Instauration d'un traitement susceptible de modifier
 - Le bilan lipidique
 - Les facteurs de risque

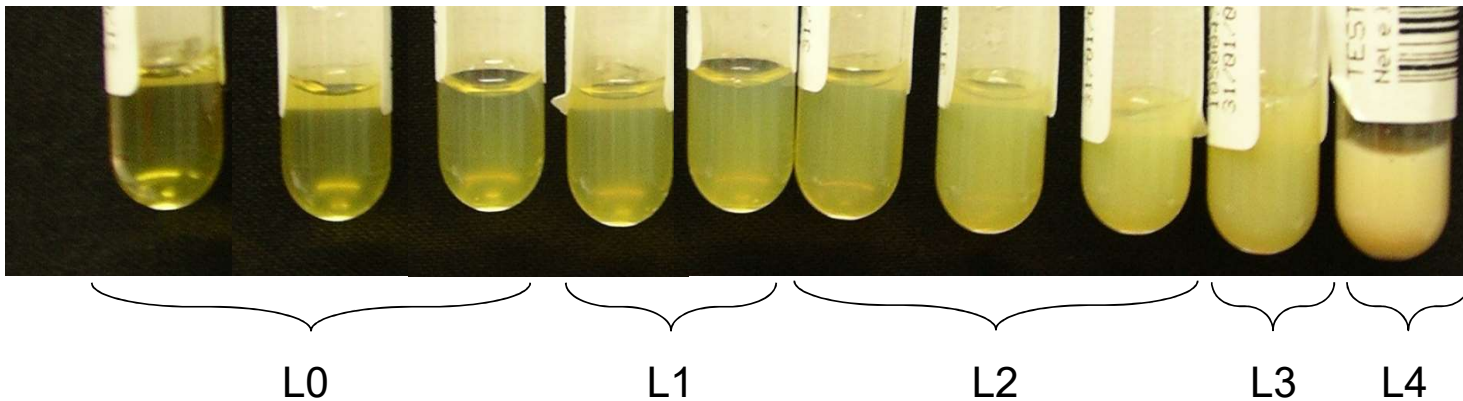
Conditions de prélèvement

- 12h de jeûne
- Sérum
- A distance affection aiguë

L'EAL comprend
l'ensemble
indissociable :

- Aspect sérum
- CT
- TG
- C-HDL
- Calcul C-LDL

- Clair \Rightarrow normal ou hypercholestérolémie
- Opalescent, trouble, voire lactescent : hyperTG
VLDL (IDL) ou chylomicrons (si lactescent)



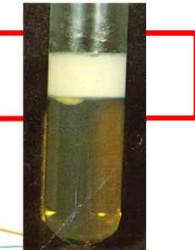
L0 : limpide L1 : opalescence modérée L2 : opalescent L3 : lactescence modérée L4 : lactescent

- **Test décantation : 24h à +4°**
crémage (chylomicrons)

excès de
VLDL



Crème à la
surface
Excès de
Chylomicrons



TG sériques

Lipoprotéines contenant des TG

A jeûn	Post prandial	Patho
 ApoB100	 ApoB48	
VLDL	chylomicrons	IDL

Intervalle de référence

A jeûn de 12h : 0,4-1,7 mmol/L

Intérêts



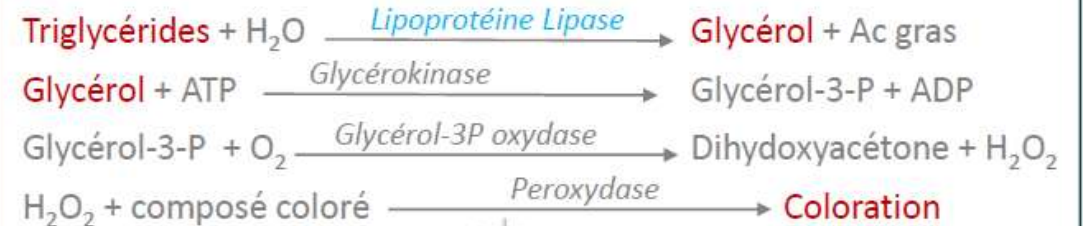
URGENT

Court terme:
TG > 10 mM
Pancréatite aigüe



Long terme
MCV

Méthode de dosage





 Interférence : Glycérol  Dosage Glycérol CHLS, lipidogramme

Interprétation

- A jeûn de 12h



- Confronter résultat avec opalescence
-  Surestimation si pipetage en surface :  vérifier après homogénéisation



Cholesterol T sérique

Lipoprotéines contenant du cholestérol

Physiologiquement



LDL



HDL



VLDL

ApoB100

Patho



IDL

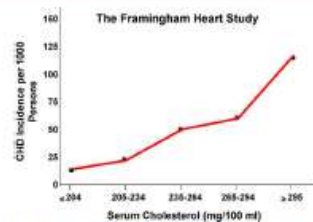
Intervalle de référence

Dépend de l'âge et du sexe (<5.2 mmol//L)

Intérêts



Long terme
MCV



DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.003](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.003)

Méthode de dosage

Ester de chol. + H₂O $\xrightarrow{\text{Chol. estérase}}$ Chol. libre + Acides gras

Chol. libre + ½ O₂ + H₂O $\xrightarrow{\text{Chol. oxydase}}$ Cholesténone + H₂O₂

2H₂O₂ + 4-aminoantipyrine + Phénol $\xrightarrow{\text{Peroxydase}}$ Quinoneimine + 4 H₂O
λ = 512nm



Interférence : Ictère Dosage des lipo totales ap. ultra

Interprétation

- en réalité interprète les concentrations en HDL et en LDL cholestérol et non le cholestérol total

NB : correspond aux CL et CE transporté par les différentes lipoprotéines
(physio : 75% du cholestérol ds LDL)

C-HDL : prescription ne peut pas être isolée : son dosage fait partie de l'EAL (cotation)

Dosage direct

Méthode enzymatique, standardisée et automatisée

1. Polyanions et polymères de synthèse s'adsorbent à la surface des LDL, VLDL et chylomicrons (sulfate d'alpha-cyclodextrine, polyanions détergents, Acs anti-beta lipoprotéines)
2. Empêchant leur solubilisation par un 2^{ème} réactif (détergent) : **seul le cholestérol HDL est mesuré par cascade enzymatique**

Le Cholestérol HDL (C-HDL)

Lipoprotéines concernée

HDL 

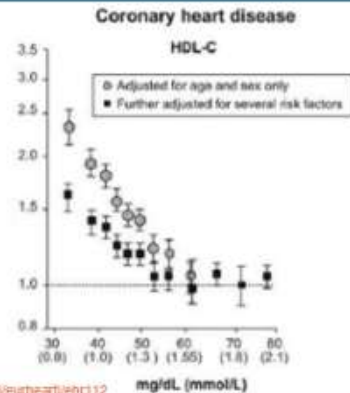
Intervalle de référence

Indépendant de l'âge :  >1.1 mmol/L
 >1.0 mmol/L

Intérêts



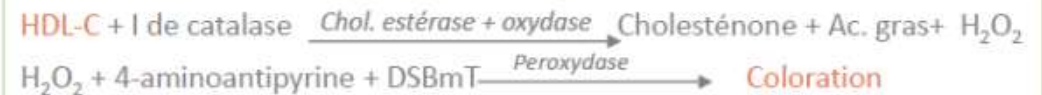
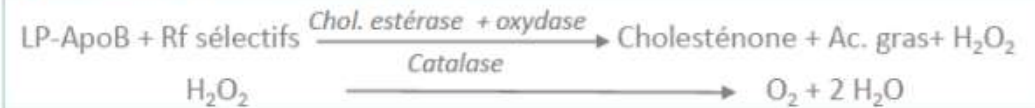
MCV



Diagnostic de maladies génétiques (rares+++)

Méthode de dosage : blocage des LP légères en phase homogène

Méthodes bi-réactif : Ex. catalase



 **Interférence : HTG, Immunoglobuline, Ictère**



Dosage ApoA1,
dosage après ultracentrifugation



APOLIPOPROTÉINE A1

Lipoprotéines concernée

HDL

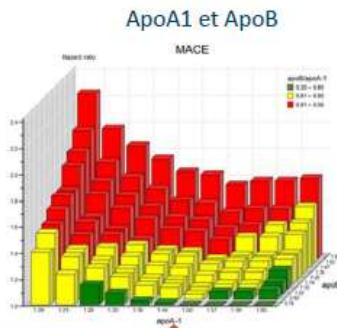
Intervalle de référence

Indépendant de l'âge :
 ♀ 1.05-2.15 g/L
 ♂ 1.05-2.05 g/L

Intérêts



MCV



Diagnostic de maladies génétiques (rares+++)



Scores de fibrose hépatique

Recommandations de dosage

C-HDL < 0,3 g/L (0,77 mmol/L) : interférence analytique ?

Faut-il doser l'Apo A1 pour confirmer le dosage du C-HDL ?
Échange entre biologiste et clinicien pour décision
(en fonction des autres éléments de l'EAL)

Dosage de l'Apo A1

Pas de dosage de l'Apo A1
(notamment en cas de
Tg > 3,4 g/L – voir au recto)

Apo A1 supérieure
au taux attendu :
interférence analytique

Apo A1 cohérente
avec le C-HDL

C-HDL non fiable :
C-LDL non calculable
Le préciser au prescripteur

C-HDL fiable : calcul du C-LDL
Préciser au prescripteur :
« C-HDL confirmé par dosage
de l'Apo A1 »

EAL de contrôle à distance
après résolution de
l'interférence analytique

Décision thérapeutique en fonction des résultats

Recommandations HAS 2009

1:



Faculté de Médecine
Lyon Est

Le cholestérol LDL (C-LDL)

14

Lipoprotéines concernée



LDL

Intervalle de référence

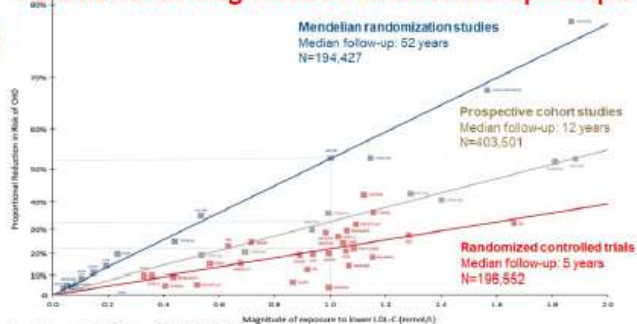
Dépend de l'âge et du sexe

Intérêts



MCV

Paramètre de diagnostic et de suivi thérapeutique



Ference BA et al., Eur Heart J. 2017 Aug 21;38(32):2459-2472

Méthode de « dosage »

• Calcul par la formule de Friedewald

- En g/l : $CLDL = CT - CHDL - TG \times 0,20$
- En mmol/l : $CLDL = CT - CHDL - TG \times 0,45$

Validité si: sujet à jeûn, TG < 3,90 mmol/l (3,45 g/l)



Interférence : TG > 3.9mM, non à jeûn, type III

• Méthodes directes

- Différents réactifs sur le marché, automatisées

ex/. Méthode avec **2 détergents**: le 1° détergent libère le cholestérol non LDL et le dose sans chromogène, le 2° détergent libère le cholestérol LDL et permet son dosage (Beckman, Abbott, Siemens).

- NB: Remboursé par la S.S. seulement si TG > 3,90mmol/l.



Interférence : HTG (seuil selon fournisseur), type III



Dosage ApoB,
Dosage après ultracentrifugation



APOLIPOPROTÉINE B

17

Lipoprotéines concernée

LDL VLDL IDL ApoB100

ApoB48 : mg/L, non dosée par m. automatisée

Intervalle de référence

Indépendant du sexe : 0-20 ans : 0.45-1.00 (g/L)
 > 20ans : 0.55-1.15

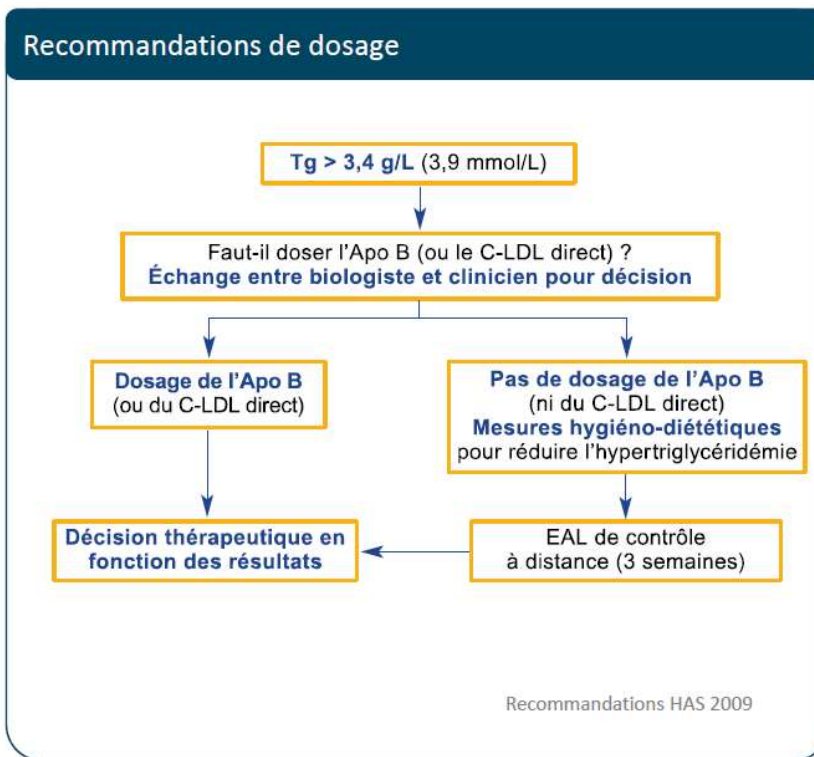
Intérêts

MCV

ApoA1 et ApoB

Diagnostic de maladies génétiques (rares+++)

DOI: 10.1371/journal.pmed.1003853



ISOLEMENT DES LIPOPROTÉINES PAR ULTRACENTRIFUGATION

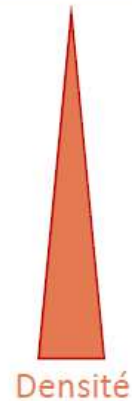
Lipoprotéines concernée



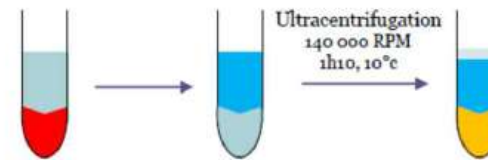
Propriétés utilisées

• Densité différente:

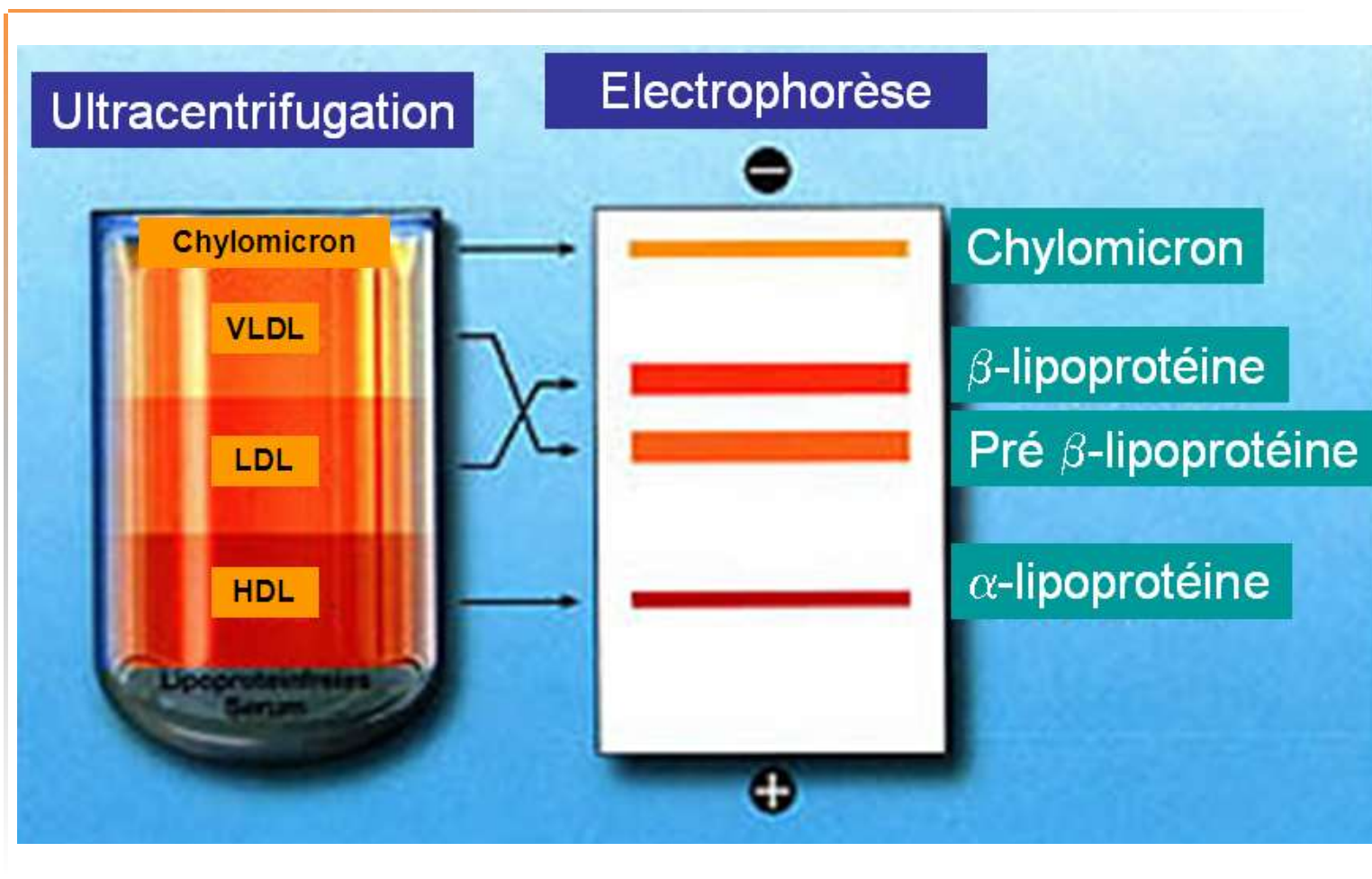
- Les chylomicrons
- Les VLDL
- Les IDL
- Les LDL
- La Lp(a)
- Les HDL



Principe



Utilisation	Vitesse (rpm)	Durée	T°	ACCEL	DECEL
Chylo. des liquides	80 000	0h30	12°	9	5
Chylo. du sérum	15 000	1h	12°	9	5
VLDL-IDL-LDL	140 000	1h10	10°	9	5
HDL – Lipo.totales	140 000	2h30	10°	9	5



ÉLECTROPHORÈSE DES LIPOPROTÉINES = LIPIDOGRAMME

Lipoprotéines concernée



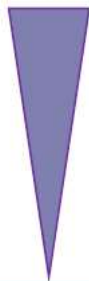
Principe

- Electrophorèse de zone en gel d'agarose
- Séparation fonction charge corrélée taille

Propriétés utilisées

- Les **chylomicrons**
- Les **VLDL**
- Les **IDL**
- Les **LDL**
- La **Lp(a)**
- Les **HDL**

Taille



Exemples de lipidogrammes



Intérêts

- Typage des HTG, type III
- Mise en évidence d'interférences hyperglycémie, propofol, nutrition entérale

Sérum

Aspect du sérum mesure <i>Architect Module Chimie Abbott</i>	Limpide Non hémolysé Légèrement ictérique
Hémolyse	Non hémolysé
Hémolyse valeur	22
Ictère	Légèrement ictérique
Lipémie	Limpide
Lipides	

BILAN LIPIDIQUE SANGUIN

Sérum (sans anticoagulant)

Triglycérides mmol/L <i>PAP - Architect Abbott</i>	TG	0.83	mmol/L	0.40-1.70
Triglycérides g/L		0.73	g/L	0.35-1.50
Cholestérol mmol/L <i>PAP - Architect Abbott</i>	CT	4.76	mmol/L	3.50-7.00
Cholestérol g/L		1.86	g/L	1.35-2.70
Cholestérol LDL (calculé)	C-LDL	2.77	mmol/L	1.90-4.10
LDL (calculé) en g/l		1.07	g/L	
Cholestérol HDL <i>Méthode directe Catalase Architect Abbott</i>	C-HDL	1.61	mmol/L	>1.04
Cholestérol HDL g/l		0.62	g/L	



Dyslipidémies / dyslipoprotéinémies

↗ concentrations sériques
cholestérol et/ou triglycérides

Classification de Fredrickson

Hypertriglycéridémie pure	<ul style="list-style-type: none">• Hyperlipoprotéinémie I• Hyperlipoprotéinémie IV• Hyperlipoprotéinémie V
Dyslipidémie mixte	<ul style="list-style-type: none">• Hyperlipoprotéinémie IIb• Hyperlipoprotéinémie III
Hypercholestérolémie pure	<ul style="list-style-type: none">• Hyperlipoprotéinémie IIa
<i>Classification simplifiée</i>	<i>Classification de Fredrickson</i>

Classification de Fredrickson

1^{ère} étape de diagnostic : oriente le choix de la diététique et du ttt médical

Type I : **HTG**

Type II

a : **Hypercholest.** essentielle

b : **Hypercholest.** + **HTG**

Type III : **Hyperchol.** + **HTG**

Type IV : **HTG**

Type V : **HTG**

Les + fréquentes

*NB : La classification d'une dyslipidémie **ne nécessite pas en 1^{ère} intention** la réalisation d'une électrophorèse des lipoprotéines plasmatiques*

Hypercholestérolémie

- Clinique : **xanthélasma**, **xanthomes tendineux**, **tubéreux**



Hypercholestérolémie

- Clinique : **arc cornéen ou gérotoxon**



Hyperlipoprotéinémies les plus fréquentes

Ila : **Hyperchol. Essentielle**

- **Polygénique** : commune, non familiale, excès apport graisses, fqte
- **Monogénique familiale** : Origine génétique : RcLDL, ApoB100
hétérozygote 1/500 : f. mineure
homozygote 1/1M

Biologie : sérum clair, CT ↗ TG N ↗ LDL

Risque **athérogène**

Fort risque cardio-vasculaire

Homozygote > Hétérozygote

Hyperlipoprotéinémies les plus fréquentes

IIb : **Hyperlipidémie mixte**

- ↗CT **et** ↗TG
- ↗ ↗ **VLDL**, ↗**LDL** HDL N ou ↘
- Polygénique
- **Athérogène**
- svt + **troubles du métabolisme glucidique, HTA**
- dyslipidémie **familiale** combinée

Hyperlipoprotéïnémies les plus fréquentes

IV: **HyperTG pure endogène**

- **Glucido-dépendante**
- Fqte (H10%, F5%)
- surcharge pds ; +/- diabète
- **Bio** : sérum trouble
 - ↗ ↗ TG : sensib. **sucres/alcool** ;
 - risque pancréatite aiguë si >10mM/L**
 - ↗CT (modérée) par ↗ VLDL
- risque athérogène (HDL bas) (moins que dans IIa et IIb)

Dyslipoprotéinémies rares

Type I : Hyperchylomicronémie

- Sérum **lactescent**
- **TG ↗↗↗ (10 à 60 g/L)**
- **CT** à peine augmenté
- Type I en **électrophorèse**
- **Déficit familial en LPL** ou son activateur (**apo CII**)
- Transmission autosomique **récessive** (1 cas/1 million)
- **Dépendance aux graisses alimentaires**
- **Régime sévère, TGCM** (directement déversés dans système porte après absorption intestinale), **pas de ttt hypolipémiant efficace**



Xanthomatose éruptive



- En cas d'hyperTG majeure
- éruption
- Pseudo-acnéique
- Dos ++



risque pancréatite aiguë si >10 mM/L

Dyslipoprotéinémies rares

Type V

- Dépendante des **graisses** et des **sucres**
- ↗ chylo et ↗ VLDL (**types IV + I**)
- TG ↗↗ (pfs > 10 g/L)
- ↗ CT (VLDL)
- polygénique
- Surcharge pds ; Prédispose diabète

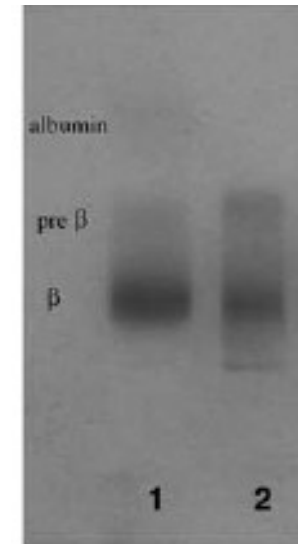


Dyslipoprotéinémies rares

Type III : « mixte sévère »

- Rare (1/10 000)
- ↗↗ CT et ↗ TG : ↗LDL et VLDL
- **Electrophorèse** : accumulation **IDL** (insuffisance épuration hépatique)
- Le plus souvent Apo E2/E2 (*mais l'inverse n'est pas vrai !*)
- **Athérogène**

large bande en bêta :
« broad beta »



Xanthomatose des plis palmaires



- Dépôts jaunâtres plis palmaires
- Caract. type III

Image Source: Color Atlas of Pediatric Dermatology Samuel Weinberg, Neil S. Prose, Leonard Kristal Copyright 2008, 1998, 1990, 1975, by the McGraw-Hill Companies, Inc.

Classification de Fredrickson

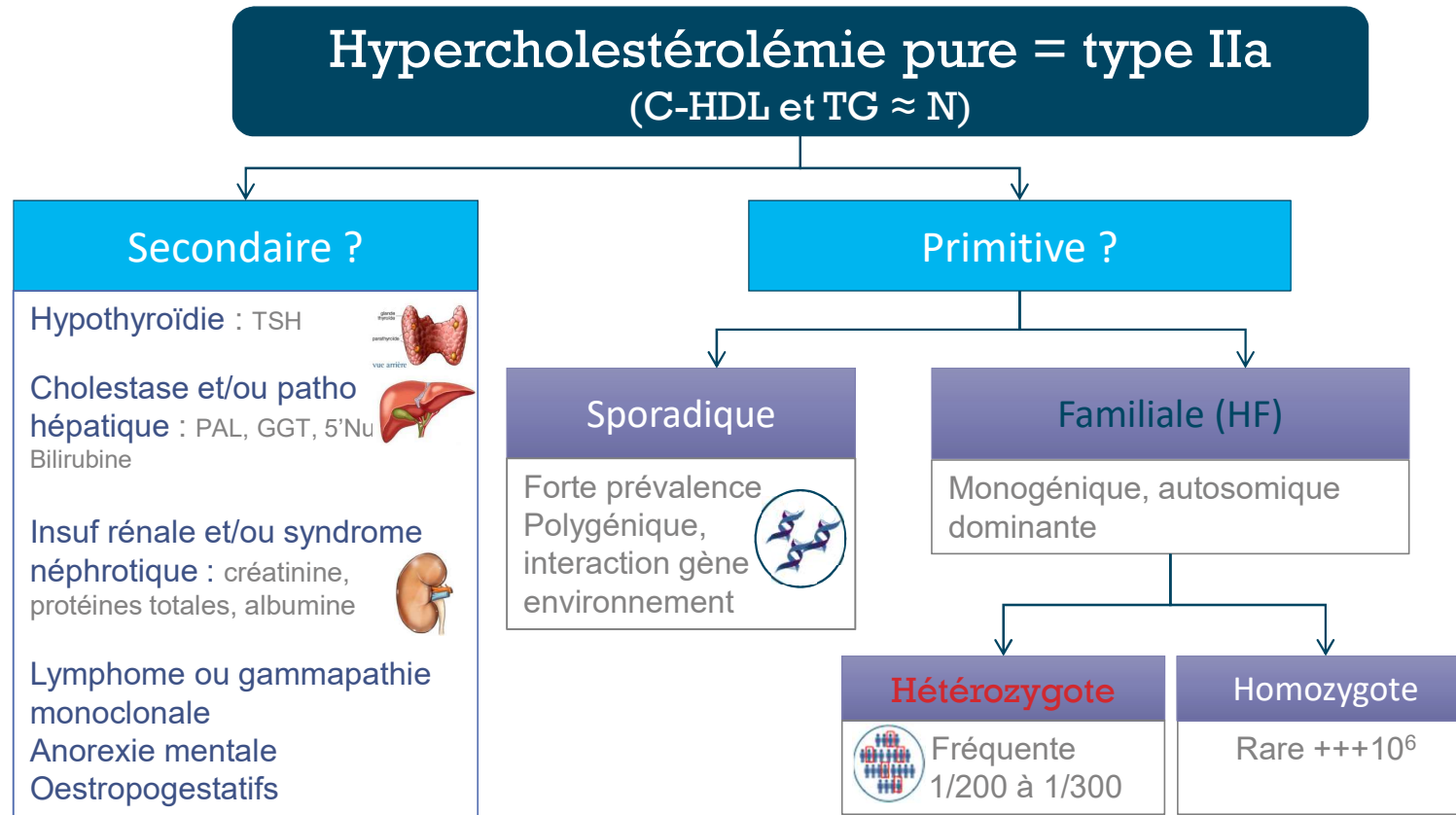
- Type I : **HTG** **chylo**
- Type II
 - a** : **Hypercholest.** essentielle **LDL (ApoB100)**
 - b** : **Hypercholest.** + **HTG** **LDL + VLDL**
- Type III : **Hyperchol.** + **HTG** **IDL**
- Type IV : **HTG** **VLDL**
- Type V : **HTG** **VLDL + chylo**

Les dyslipidémies

- **Liées à une cause**
 - Secondaire
 - Primitive
- **Important à distinguer pour savoir le traitement à initier :**
 - Si secondaire : traiter la cause
 - Si primitif : traitement de la dyslipidémie

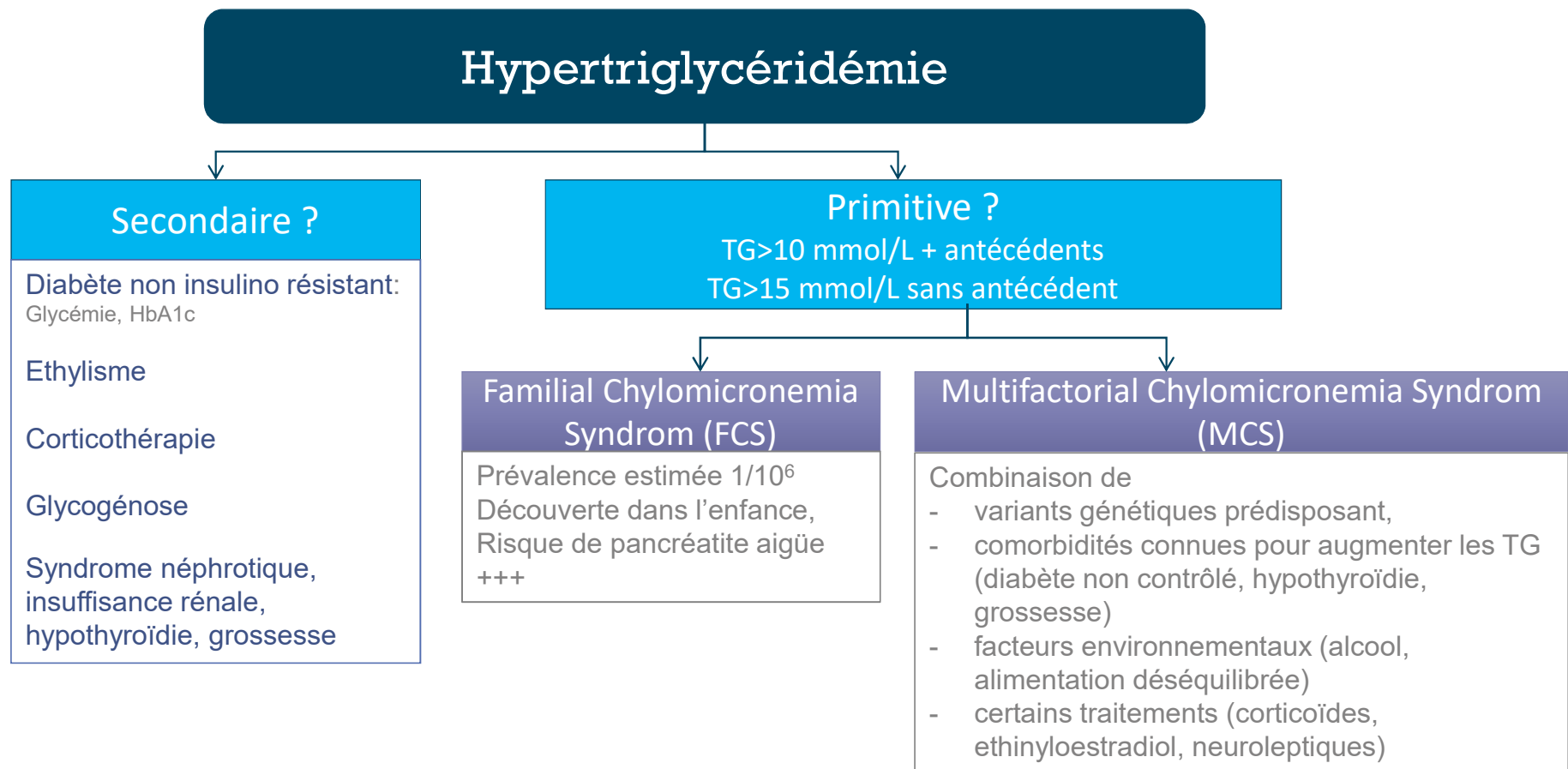
HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE



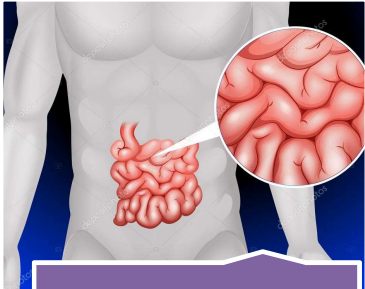
HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

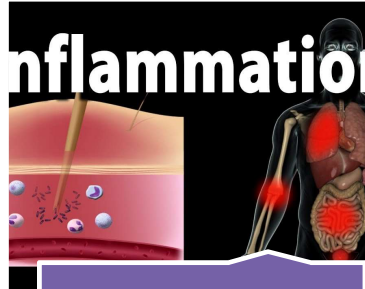


DYSLIPIDÉMIES SECONDAIRES

Le + svt : Type IV ou IIb



Malabsorption intestinale



inflammation



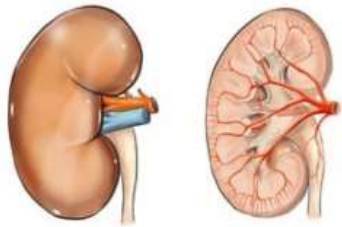
Anomalies hépatiques



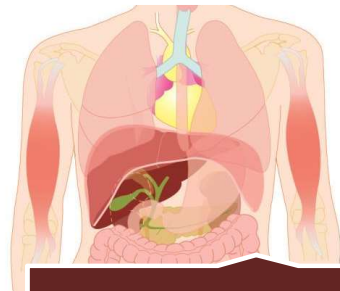
Dysthyroïdie



Alimentation: dénutrition, anorexie obésité



Rein : IR, syndrome néphrotique



Maladies métaboliques

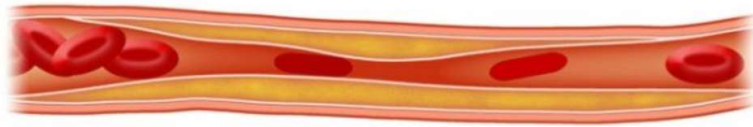


Diabète



Traitements: antiKC, antirétroviraux, ...

- **Vasculaires coronaires et périphériques**



- **Autres FdR cardio-vasculaires :**

- ✓ Tabagisme
- ✓ Poids, Taille, périmètre abdominal
- ✓ Type d'obésité, répartition graisse
- ✓ TA
- ✓ Diabète type 2
- ✓ HDLc bas

Prise en charge du patient dyslipidémique

- L' \nearrow du **CT** et du **C-LDL**, la \searrow du **C-HDL** et l'**hyperTG** sont des **FdR** de maladie coronaire et de mortalité d'origine cardio-vasculaire
- **Réduction du risque CV directement corrélée à la \searrow C-LDL**

Notions de **seuil recommandé**
et de **seuil d'intervention thérapeutique**

- **Ttt diététique +++**

Mts : après 3-6 mois diététique ; débuter par posologies faibles (EI)

Prise en compte de 4 niveaux de risque CV

TRES HAUT RISQUE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Athérosclérose documenté, clinique ou sans équivoque sur l'imagerie. <ul style="list-style-type: none"> - Athérosclérose documentée : <ul style="list-style-type: none"> • SCA (IM ou angor instable) - Angor stable • Revascularisation coronaire (PCI, pontage coronaire) ou autres revascularisations artérielles • AVC et AIT • AOMI - Athérosclérose documentée sans équivoque sur l'imagerie <ul style="list-style-type: none"> • Maladie coronarienne avec deux artères épicaudiques majeures présentant une sténose > 50%. 2. Diabète AVEC atteinte d'organes cibles (<i>micro-albuminurie, rétinopathie ou neuropathie</i>) OU Diabète avec ≥ 3 facteurs de risque OU Diabète de type 1 évoluant depuis plus de 20 ans 3. Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL /min /1,73 m²) 4. Un SCORE calculé ≥ 10% 5. FH avec athérosclérose (cf supra) ou avec un autre facteur de risque majeur
HAUT RISQUE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cholestérol total > 3.10 g/L. LCLc > 1.9g/L ou HTA ≥ 180/110 mmHg 2. FH sans autre facteur de risque majeur 3. Diabète SANS atteinte d'organes cibles OU Diabète évoluant depuis plus de 10 ans OU Diabète avec ≥ 1 facteurs de risque 4. Insuffisance rénale modérée (30 > DFG < 60 mL /min /1,73 m²) 5. Un SCORE calculé entre 5 à 10%
RISQUE MODERE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diabète de type 1 < 35 ans évoluant depuis moins de 10 ans OU diabète de type 2 < 50 ans évoluant depuis moins de 10 ans 2. Un SCORE calculé entre 1 à 5%
RISQUE FAIBLE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Un SCORE < 1%

Tableau 1 : catégorie de risques cardiovasculaires selon l'EAS-ESC 2019

SCA : Syndrome coronarien aigu. IM : Infarctus du myocarde. PCI : Intervention percutanée. AVC : Accident vasculaire cérébral. AIT : Accident vasculaire. AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. FH : Hypercholestérolémie familiale.

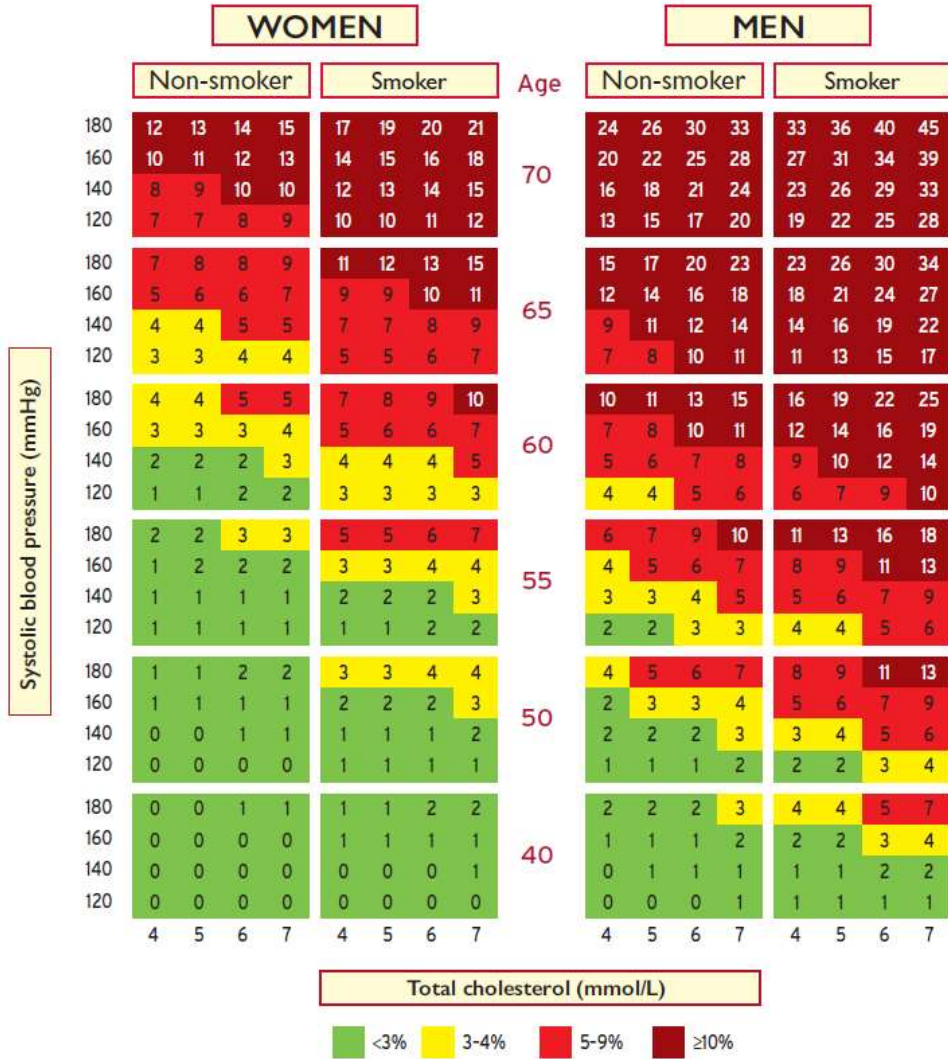
SCORE : évalue
risque CV global
(mortalité à 10
ans):
**sexe, âge, tabac,
PA, cholestérol
total**

+/- diabète ; IRC ;
HTA >18/10 ; FH;
ATCD Mie CV
(prévention
secondaire)



SCORE Cardiovascular Risk Chart
10-year risk of fatal CVD

High-risk regions of Europe



Recommandations (Consensus Européen ESC 2019 : European Heart Journal)

- Prise en compte de 4 niveaux de risque CV
- **Objectifs LDL-C**
 - Faible : < 1.16 g /l (3, 0 mmol/l) (SFE 2016:<1,9 g/L (4,9 mmol/L))
 - Modéré : <1 g/L (2.6 mmol/L)
 - Elevé : <0.70g/L (1.8 mmol/L)
 - Très élevé : <0,55 g/L (1,4 mmol/L)

Objectifs différents chez le patient atteint d'hypercholestérolémie familiale

Tableau 1: Cibles thérapeutiques recommandées pour le cholestérol-LDL (LDL-C): principaux changements 2019 vs 2016.

Catégorie de risque	Valeurs cibles de LDL-C (début avec un LDL-C non traité)	
	2016	2019
Très élevé	<1,8 mmol/l ou: diminution >50% si LDL-C de 1,8–3,5 mmol/l	<1,4 mmol/l et diminution ≥50%
Élevé	<2,6 mmol/l ou: diminution >50% si LDL-C de 2,6–5,2 mmol/l	<1,8 mmol/l et diminution ≥50%
Modéré	<3,0 mmol/l	<2,6 mmol/l
Faible	<3,0 mmol/l	<3,0 mmol/l



A RETENIR

- Les dyslipoprotéinémies sont fréquentes
- Importance de connaître les différents types
- Ttt pour éviter les **complications** : **prévention des pathologies cardio-vasculaires**
- Importance de la **diététique** : modification des habitudes alimentaires
- Ne pas méconnaître le risque de survenue de **pancréatite aigüe** en cas **d'hypertriglycéridémie** (>10 g/L)