

Les hyperlipoprotéinémies

Introduction :

Les hyperlipoprotéinémies (HLP) regroupent l'ensemble des augmentations d'1 ou de plusieurs classes de lipoprotéines plasmatiques, forme de transport des lipides. Elles s'accompagnent le plus souvent d'une modification qualitative des lipoprotéines (LP), c'est pourquoi on parle aussi de dyslipoprotéinémies.

Deux types de HLP :

- HLP d'origine génétique = HLP primitives (HLPi)
- HLP induites par une maladie ou un agent pharmacologique = HLP secondaires (HLPii)

Les HLP sont:

- **fréquentes**, frappant environ 4 % de la population française adulte après 30 ans (cependant ce chiffre peut être très augmenté lorsque les erreurs de mode de vie sont manifestes: régime alimentaire, consommation excessive d'alcool, de graisses, de sucre, et sédentarité),
- **graves**, car elles constituent l'un des facteurs du risque d'athérome vasculaire, première cause de mortalité en France,
- facilement identifiables par une exploration biochimique.

Alors que la principale conséquence des hypertriglycéridémies sévères est la pancréatite aiguë, les hypercholestérolémies et les hyperlipidémies mixtes sont l'un des principaux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires qui sont responsables de 30 à 50% de la mortalité des pays économiquement développés.

1. Exploration biochimique des hyperlipoprotéinémies :

- Le dépistage d'une dyslipidémie repose sur **l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL.)** :

Le sujet doit être à jeun depuis 12 h, n'ayant pas modifié ses habitudes alimentaires les jours précédents, à distance d'une affection aiguë. En cas de résultats anormaux, un prélèvement de contrôle est indispensable.

- Aspect du sérum
- Dosages :

- cholestérol total (CT) (par une méthode colorimétrique enzymatique)
- triglycérides (TG) (par une méthode colorimétrique enzymatique)
- HDL cholestérol (HDL-C) (soit par une méthode directe - type colorimétrique enzymatique, soit après précipitation sélective des VLDL et LDL par le phosphotungstate de sodium en présence de chlorure de magnésium)
- Calcul du LDL cholestérol (LDL-C) par la formule de FRIEDWALD, à condition que les triglycérides soient inférieurs à 4 g/L (4,6 mM) :

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

ou

$$\text{LDL} = \text{CT} - \text{HDL} - \text{TG}/2,2 \text{ (concentrations en mM)}$$

Si les TG sont > ou = à 4 g/l (4,6 mM), quelque soit le niveau du CT, le LDL-C ne peut être calculé; un dosage direct du LDL-C est possible.

- On peut **dans un second temps** demander en fonction du risque global:
 - la mesure de la **glycémie à jeun** doit être réalisée de façon systematique en cas de dyslipidémie ; le diabète de type 2 est par ailleurs une cause dyslipidémie (facteur de majoration du risque cardiovasculaire)
 - une électrophorèse des lipoprotéines (= lipidogramme) pour repérer une lipoprotéine anormale, surtout intéressant dans les HLP mixtes,
 - d'autres marqueurs du risque vasculaire: les apolipoprotéines (apo) AI (présente essentiellement dans les HDL) et apo B (présente dans les VLDL et les LDL), lipoprotéine Lp (a),
 - analyses réservées aux laboratoires spécialisés (ultracentrifugation, activités enzymatiques, biologie moléculaire ...).

Interprétation des résultats:

Les résultats des dosages ne peuvent être efficacement interprétés que si l'on se rapporte à la taille, à la densité et à la composition des lipoprotéines:

- les **chylomicrons** (CM) : normalement absents chez le sujet à jeun, ce sont des particules très riches en TG, de grande taille et de densité $<0,94$. Ils sont responsables d'une **lactescence** du sérum et flottent à la surface d'un sérum conservé 24 h à $+4^{\circ}\text{C}$ (= **test de crémage positif**)
- les **VLDL** sont riches en TG (env 50%) et transportent, chez le sujet sain, env 90% des TG plasmatiques; elles contiennent de l'apo B (env 5%) et rendent le sérum opalescent mais un test de **crémage négatif**
- les **LDL** sont riches en cholestérol (env 50%) et transportent, chez le sujet sain, 60 à 70% du cholestérol plasmatique; elles ne contiennent pratiquement que de l'apo B et sont trop petites pour rendre le sérum opalescent
- les **HDL** renferment environ 20 % du cholestérol et 50 % de protéines (dont 2/3 d'apo AI) et transportent 20 à 30 % du cholestérol plasmatique.

Chez un patient sans facteur de risque, le bilan lipidique suivant sera considéré comme **normal** (AFSSAPS, mars 2005):

LDL < 1,60 g/L (4,1 mM)

TG < 1,50 g/L (1,7 mM)

HDL > 0,40 g/L (1mM)

Il n'est pas justifié de répéter le bilan, sauf en cas d'apparition d'un facteur de risque cardiovasculaire.

2. Les différentes classifications des HLP

2.1 Classification de FREDERICKSON :

L'OMS a proposé en 1970 une classification des HLP d'après les travaux de O.S. Frederickson, cette classification indique quelle fraction lipoprotéique est augmentée sans cependant différencier les HLP I des HLP II (cette distinction repose sur la mise en évidence de causes sous-jacentes et des résultats des études familiales).

Type	LP en excès	
I	CM	hyperTGémie
Ila	LDL	Hypercholestérolémie
Ilb	LDL et VLDL	Hyperchol et hyperTG
III	IDL (remnant)	Hyperchol et hyperTG
IV	VLDL	hyperTG et faible hyper chol
V	CM et VLDL	hyperTG

Phénotype	Pathologie	Lipoprot.	CT	TG	Athérogénicité	Electrophorèse	Aspect du sérum
I	HyperCM ou hyperTG exogène	CM	N à ↑	↑ ↑ ↑ ↑	Rarement observée		
<u>II a</u>	Hypercholestérolémie familiale	LDL	↑ ↑	N	+++	Bande β	clair
<u>II b</u>	Hyperlipidémie mixte	LDL et VLDL	↑ ↑ ↑	↑ ↑	++	Pré β et β	
III	Dysbêtalipoprotéïnémie	IDL	↑ ↑	↑ ↑	++	Broad β	
<u>IV</u>	HyperTG exogène	VLDL	↑	↑ ↑	+		
V	HyperTG mixte	VLDL et CM	N à ↑	↑ ↑ ↑ ↑	+		

Cette classification peut-être, en pratique, simplifiée en trois groupes:

- les hyperTGémies (type 1, IV et V)
- les hypercholestérolémies (II a)
- les hyperlipidémies mixtes (II b, III)

Plus de 99% de HLP correspondent aux types **II a, **II b** et **IV**.**

2.2 Classification de De Gennes:

Trois variétés d'hyperlipémie :

- **hypercholestérolémie pure** (CT > 6mM et TG < 1,5mM):

hyperHDLémie (dosage HDL-C et apolipoprotéine A1) rare

augmentation isolée du LDL athérogène (type II a) fréquent

- **hyperlipidémie mixte** : le plus souvent hyperlipémie II b, rarement un type III (très athérogène)
- **hypertriglycéridémie prédominante** : avec chylomicrons (type I ou V) ou sans chylomicrons (type IV)

3. Les HLP primitives

3.1 Hyperchylomicronémie ou hypertriglycéridémie exogène de type I:

Elle correspond au **type I** de la classification de l'OMS. Il s'agit d'une affection relativement exceptionnelle ($< 10^{-6}$), héréditaire et familiale, transmise sous le mode autosomique récessif. Cette affection est la conséquence d'un déficit dans le système de la lipoprotéine lipase:

- soit **anomalie de la LPL** elle-même,
- soit **déficit en apo CII**, cofacteur de la LPL.

La plupart des malades ont une anomalie de la LPL soit absence de synthèse, soit synthèse d'une enzyme de structure anormale et donc non active. En l'absence d'activité LPL, les CM synthétisés par l'intestin après une ingestion de graisses persistent dans la circulation générale et peuvent, du fait de leur taille, entraver la microcirculation pancréatique (=>pancréatite aiguë)

Souvent découverte dans l'enfance, elle se traduit cliniquement par des douleurs abdominales évoquant une pancréatite aiguë, des xanthomes éruptifs, un *retinalis lipaemia* et une hépatosplénomégalie. Cette HLP n'est **pas athérogène** (c'est la seule)

- **Biologie:**

- **Homozygotes** : Sérum lactescent à jeun, test de crémage positif, [TG]=50-100 mM, CT normal.
- Hétérozygotes: TG normaux, parfois modérément augmentés.

L'activité LPL est diminuée dans le plasma et dans le tissu adipeux (10% de l'activité normale du sujet sain).

- **Traitement:**

- Diminution des apports des AG à longue chaîne pour diminuer la formation de CM
- Réduction pondérale, activité physique
- Aucun ttt médicamenteux efficace
- Le risque est minimisé si les TG < 10mM.

3.2 Hypertriglycéridémie familiale : endogène de type IV et mixte de type V :

Cette maladie est habituellement divisée suivant qu'elle s'exprime en **type IV** (le plus souvent) ou en **type V** ; cependant, on retrouve les 2 types dans les mêmes familles et il est probable que des anomalies génétiques similaires en soient responsables, avec une expression plus sévère pour le type V.

a) Hypertriglycéridémie endogène ou HLP de type IV :

Il existe une forme familiale monozygote, transmise sous le mode autosomique dominant, avec une pénétrance variable ou une expressivité retardée. Le signe clinique le plus fréquent est le **xanthélasma**.

Fréquence de la maladie: 0,2 à 0,3%.

La nature du défaut génétique n'est pas encore connue.

L'augmentation de la lipogénèse hépatique a été démontrée et est retenue comme le mécanisme pathogénique essentiel. Les VLDL sont plus grosses que la normale, avec un rapport TG/ Apo B augmenté : défaut du catabolisme des VLDL- TG et une augmentation de la demi-vie de l'apo B des VLDL (VLDL-B), avec une diminution de l'indice de catabolisme. Une fraction de ces grandes VLDL donne naissance à des petites LDL dont l'épuration par le récepteur B/E est diminuée et qui seraient athérogènes. L'augmentation de synthèse des VLDL pourrait être due à une insulino-résistance périphérique dont l'étiologie serait située au niveau des récepteurs à l'insuline. La liaison de l'insuline aux récepteurs situés à la surface des monocytes est réduite d'un tiers chez les sujets hyperTGémiques comparativement aux sujets normaux.

Obésité, diabète et hyperuricémie accompagnent souvent cette maladie.

L'**athérogénicité** du type IV serait dû aussi à la perturbation du métabolisme des HDL, facteur antiathérogène, par l'excès des VLDL. Ceux-ci interfèrent aussi dans les mécanismes de coagulation et de fibrinolyse et favorisent la thrombogénèse : complications CV : **risque coronarien +++**

L'hyperTGémie n'est pas un facteur de risque indépendant. Malgré cela, les complications cardiovasculaires sont plus fréquentes que dans la population générale du fait des signes associés.

Au-delà de 10 à 15 g/l, la **pancréatite aiguë** menace.

- **Biologie:**

- Sérum à jeun trouble si TG > 3 g/l
- HyperVLDLémie modérée avec sérum opalescent

- **HyperTGémie**, aggravée par l'apport de glucides et d'alcool (et pouvant atteindre 40 à 100 mM) mais aussi par l'administration de corticoïdes ou d'oestrogènes.
- CT modérément augmenté.
- Apo B et LDL non augmentés, LDL-C diminué
- Electrophorèse : absence de chylomicrons, élévation des préβ-lipoprotéines et abaissement des α-lipoprotéines

Le diagnostic n'est pas toujours simple en raison de la grande variabilité des triglycérides et de l'existence de formes de passage entre type II a, II b, V et le type IV. Une répétition des dosages en période métabolique stable est justifiée.

- **Traitement:**

Il est avant tout **diététique**, et adapté au sujet en fonction de la dépendance alimentaire: hypocalorique chez l'obèse, sans alcool chez l'éthylique, pauvre en aliments à haut index glycémique dans la forme glucidodépendante.

Les huiles de poisson à forte dose sont utiles.

Le traitement médicamenteux fait appel aux **fibrates** dont on connaît l'efficacité sur la baisse des triglycérides (mais peut entraîner une augmentation des LDL) : si échec du régime ou d'emblée

b) Hypertiglycémie mixte ou hyperTG de type V :

Elle est exceptionnelle (fréquence $< 10^{-6}$). Associant une élévation des chylomicrons et des VLDL, l'HLP de type V reconnaît plusieurs mécanismes.

Elle est parfois liée à une anomalie du système de la LPL. Il s'agit alors plus souvent d'un déficit en apo CII que dans le type 1. Une certaine capacité de dégradation des chylomicrons est donc conservée chez ces patients (activité de la LPL le plus souvent normale). Cette dégradation partielle explique la petite taille des LP riches en triglycérides chez ces malades.

Dans une famille, il a été montré l'existence d'une synthèse d'une apo CII anormale.

D'autres types V sont de mécanisme inconnu.

Principale complication: la **pancréatite aiguë**.

Diagnostic différentiel: le type V primitif doit être distingué du type V secondaire, dont la cause la plus fréquente est l'éthylisme chronique.

- **Biologie:** augmentation des TG
- **Traitement:**

Initialement, régime hypoglucidique sans alcool, appauvri en AG saturés à longue chaîne ($n > 12$), et enrichi en AG insaturés de la série des oméga-3 (huile de poisson, Maxepa®).

3.3 L 'hypercholestérolémie primitive ou essentielle :

Elle comprend toutes les formes d'hypercholestérolémie dues à une augmentation des LDL ou des HDL pour lesquelles il n'y a pas de cause secondaire.

a) Hypercholestérolémie familiale (HF) ou HLP de type IIa :

Cette affection représente plus de 60% des HLP infantiles; sa transmission est autosomique dominante. Elle est liée le plus souvent à une anomalie des récepteurs aux LDL (LDLR ou récepteur apo B/E) caractérisée par une mutation au niveau du gène de structure du LDLR que l'on regroupe en cinq catégories:

- classe 1 : défaut de synthèse du R
- classe 2 : défaut de maturation et de transport du R (niveau RE et golgi)
- classe 3 : défaut de fixation (défaut de reconnaissance de la protéine LDL)
- classe 4 : défaut d'internalisation
- classe 5 : défaut de recyclage.

Plus de 300 mutations différentes ont été identifiées à ce jour. Dans la forme homozygote, heureusement exceptionnelle ($< 10^{-6}$), il existe un déficit complet en récepteurs. Dans la forme hétérozygote, 50 % des récepteurs sont fonctionnels. La diminution du nombre des récepteurs entraîne une augmentation du temps de séjour des LDL dans le plasma (demi-vie de 5 j au lieu de 3): Il en résulte une **élévation du taux des LDL** et une **hypercholestérolémie dès la naissance**. Le séjour prolongé des LDL dans la circulation sanguine augmenterait le nombre de particules subissant des modifications biochimiques (oxydation par les radicaux libres, glycation de l'apo B ...) et pouvant être captés par les monocytes/macrophages. Ces cellules se transformeraient en cellules spumeuses gorgées de cholestérol et seraient à l'origine de la formation des **plaques d'athérome** au niveau de l'intima media.

La principale complication de l'HF est donc l'**athérosclérose**, étroitement dépendante du taux de cholestérol (relation quasi-exponentielle). C'est le premier facteur de risque cardiovasculaire des

coronaropathies, avant le tabac et l'hypertension artérielle. Les autres facteurs de risque cardiovasculaire multiplient le risque.

Les manifestations cliniques sont dominées par **les dépôts extravasculaires** de cholestérol: arc cornéen de valeur chez le sujet de moins de 50 ans, xanthélasma qui se manifeste par un dépôt de l'angle interne de la paupière, xanthomes tendineux quasi-pathognomoniques de la xanthomatose familiale et plus visibles aux tendons d'Achille et aux tendons extenseurs des doigts de la main, xanthomes plans cutanés spécifiques de la forme homozygote.

➤ **Forme homozygote de l'HF :**

Apparition dès la **petite enfance** (6-10 mois) de xanthomes cutanés plans ou tubéreux, de xanthomes tendineux et d'un arc cornéen. Les formes les plus graves se retrouvent chez les patients dont le défaut génétique entraîne l'absence totale de récepteur (récepteur-négatifs), par rapport aux sujets dont le défaut génétique entraîne la synthèse d'un récepteur déficient (26% des homozygotes récepteur-négatifs et 4% des homozygotes récepteur-déficients meurent d'un infarctus du myocarde avant l'âge de 25 ans).

- **Biologie:**

- Sérum clair à jeun
- Hypercholestérolémie entre 15 et 30 mM **sans hyperTGémie**
- Estimation du risque vasculaire: rapport apoB/apoA1 ou HDL-C/LDL-C

- **Traitement:**

Régime et traitements médicamenteux inefficaces.

Le meilleur moyen de diminuer la cholestérolémie est la **LDL-aphérèse** (tous les 15 j) : cela consiste à prélever du sang en continu, séparer les globules rouges du plasma, faire passer le plasma sur une colonne d'affinité qui fixe les LDL et à réinjecter plasma épuré et globules rouges. L'HF homozygote est une indication de la greffe du foie.

➤ **Forme hétérozygote de l'HF :**

Elle est souvent détectée à l'âge adulte lors de l'apparition de symptômes cardiovasculaires. Les signes cliniques (xanthomes tendineux, arc cornéen et xanthélasma) apparaissent avant 30 ans chez 50% des patients et chez pratiquement tous les sujets de > 50 ans ayant un LDL-C > 8 mM.

Les hommes présentent plus souvent une athérosclérose coronarienne que les femmes. Le catabolisme des LDL par la voie du récepteur B/E est habituellement réduit de moitié, ce qui se traduit par un séjour plasmatique prolongé des LDL.

- **Biologie:**

- Hypercholestérolémie sans hyperTGémie
- augmentation des LDL-C

Les sujets hétérozygotes peuvent être détectés dès la naissance par le dosage du LDL-C dans le sang de cordon, dont la concentration est supérieure à 1,1 mM.

- **Traitement:**

Il vise à diminuer les apports de cholestérol et à augmenter l'élimination hépatique des LDL. Il associe:

- Avant tout, un régime alimentaire hypolipémiant (<35% de l'apport calorique total), pauvre en cholestérol (<300 mg/j : éviter œufs, abats - cervelle, porc et mouton, beurre, crème, fromage ...), pauvre en graisses saturées (10% de l'apport calorique total : graisses animales en général) et riche en graisses mono- (10%) et poly- (10%) insaturées (huiles végétales et de poisson). Chez l'enfant, il est déconseillé de prescrire un régime avant l'âge de 2 ans, en tout cas trop rigide; on peut se contenter de l'introduction des graisses mono- et polyinsaturées.
- Et un **traitement médicamenteux** :
 - **Les résines** (cholestyramine ou Questran®) sont le traitement de choix (interruption du cycle entéro-hépatique des acides biliaires avec un effet dose important: baisse du LDL de 40% à la posologie maximale de 6 sachets ou 24g/j). L'instauration de cette dose doit être progressive pour minimiser les effets secondaires digestifs très fréquents. La prise doit être éloignée de celle d'autres médicaments dont elles pourraient gêner l'absorption (anti-vitamine K, barbituriques, digitaliques).
 - **Les fibrates** abaissent le LDL de 25% et de fait sont utilisées en 2ème intention. Les effets secondaires sont nombreux (digestifs, cytolysé hépatique et augmentation des CPK avec ou sans myalgies, interaction médicamenteuse, impuissance)
 - **Les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (statines)** ont une action importante mais surtout synergique avec celle des résines. Leurs indications sont surtout les hypercholestérolémies pures mais les autres troubles lipidiques peuvent en bénéficier si l'hypercholestérolémie est

dominante. Les principaux effets secondaires portent sur une augmentation des transaminases et des CPK avec ou sans myosite clinique.

En cas d'inefficacité, il faut changer de produit et l'association est possible en évitant celle associant fibrate/inhibiteur de l'HMG CoA réductase.

Chez l'enfant, la prescription d'hypolipémiant ne doit pas être faite avant la puberté sauf si les valeurs de cholestérol sont trop importantes (traitement limité aux résines).

b) La mutation 3500 de l'apo B :

Certains patients présentant une hypercholestérolémie familiale sans défaut du récepteur B/E, chez qui récemment ont été identifiées des formes liées à une anomalie structurale de l'apoprotéine B dont trois variétés ont été décrites (apo B 3500Q, apo B 3500W, apo B 3531 C), dénommées *Familial Defective Apolipoprotein B 100* (FDB).

Fréquence: 1/500.

Il existe dans ces formes différents mécanismes compensateurs permettant d'atténuer l'élévation des LDL. Ces HLP sont assez sensibles au traitement par les statines.

c) L'hyper- α -lipoprotéïnémie :

Elle se caractérise par un HDL-C > 2,70 mM et s'exprime parfois de façon familiale. Sa transmission peut se faire selon un mode clairement autosomique mais aussi de façon polygénique. Certains de ces sujets peuvent avoir un LDL-C limite entre 3,30 et 4,10 mM, et donc une hypercholestérolémie. Celle-ci est associée à une fréquence plus faible des accidents coronariens et à une plus grande longévité, et ne doit bien sûr pas être traitée.

3.4 Les hyperlipidémies mixtes primitives :

a) L'hyperlipidémie combinée de type II b :

Cette HLP est fréquente (0,5%), autosomique dominant. La physiopathologie est une hypersynthèse d'apo B (sans identification du (des) défaut(s) génétique(s) à ce jour). Dans de rares cas, la maladie est due à un double héritage de 2 variétés de dyslipidémies (type II a et IV). Dans la plupart des cas, elle se transmet sur le mode autosomique dominant, mais elle est rarement mise en évidence avant l'âge de 20 ans. 50% des apparentés présentent aussi une HLP (1/3 de type II a, 1/3 de type IV ou V, 1/3 de type II b).

Les dépôts extravasculaires sont possibles (mais pas de xanthomes tendineux). L'affection est souvent associée à des **troubles du métabolisme glucidique**, une **hyperuricémie** et une **hypertension artérielle**.

L'hyperlipidémie de type IIb est **athérogène**. Le diagnostic repose essentiellement sur l'étude familiale; une forte proportion d'accidents coronariens est habituellement présente. Plus de 15 % des patients font un accident cardiaque avant 60 ans.

- **Biologie:**

- Rappelons l'importance des dosages de la glycémie à jeun ou post-prandiale, et de l'uricémie
- Sérum opalescent à jeun
- Augmentation du cholestérol total, du LDL-C et de l'apo B; augmentation plus modérée des triglycérides
- Diminution de l'HDL-C et de l'apo A 1
- Electrophorèse: augmentation des β - et pré- β -lipoprotéines (augmentation des VLDL de petite taille).

- **Traitement:**

Il est d'abord diététique en se basant sur un régime hypocalorique en cas de surcharge pondérale mais il est souvent insuffisant. Les **fibrates** sont les médicaments de 1^{er} choix. Des alternatives sont possibles avec la **cholestyramine** ou une **statine**.

b) L'HLP de type III ou dys- β -lipoprotéinémie :

L'HLP de type III ou "*broad beta disease*" réalise une surcharge en lipoprotéines de densité intermédiaire anormales, appelées β -VLDL ou IDL. Ces β - VLDL diffèrent des VLDL par leur enrichissement en cholestérol, leur composition en apoprotéines et leur mobilité électrophorétique. Dans cette affection il existe une homozygotie E2/E2 du gène codant pour la synthèse de l'apoprotéine E (Il existe en effet un polymorphisme de ce gène responsable de la synthèse de trois formes différentes d'apoprotéine E : E2, E3 et E4). L'homozygotie E2/E2 est responsable d'une **diminution de l'affinité des remnants** de VLDL ou de chylomicrons pour les récepteurs apo E d'où un ralentissement de leur catabolisme hépatique et accumulation. De plus, le défaut de captation de ces particules entraînerait une augmentation de la synthèse hépatique du cholestérol. Ceci expliquerait l'enrichissement des VLDL en cholestérol et l'apparition des β - VLDL. Cependant, le phénotype E2/E2 est retrouvé chez 1 % des sujets dans la population générale alors que le type III est beaucoup plus rare (0,1 à 0,4 p. 1 000). Il semble donc que les β -VLDL puissent être métabolisées par d'autres voies que la voie des récepteurs

apo E. Il est vraisemblable que l'apo B des remnants et des β -VLDL puisse être reconnue par les LDL-R. L'existence d'un déficit associé en LDL-R empêcherait alors la captation et la dégradation des remnants. Les LDL-R sont régulés par l'alimentation, les hormones et l'âge. Leur diminution chez l'adulte expliquerait l'apparition de l'HLP de type III seulement à l'âge adulte. De même, les LDL-R sont augmentés par les œstrogènes, ce qui expliquerait la rareté du type III chez la femme non ménopausée et la diminution de l'hyperlipidémie chez les patientes de type III traitées par œstrogènes. D'autres situations pathologiques qui s'accompagnent d'une diminution des LDL-R favorisent l'apparition d'une HLP de type III chez les sujets E2/E2 : hypothyroïdie, hypercholestérolémie familiale, hyperlipidémie combinée familiale

Les dépôts extravasculaires sont pathognomoniques (dépôts jaune-orangé des plis palmaires) ou caractéristiques (xanthomes tubéreux). L'**athérosclérose** a pour caractéristique d'être bi- ou tripolaire.

- **Biologie**

- Sérum opalescent, test de crémage négatif
- Augmentation du cholestérol et des triglycérides
- L'électrophorèse des lipoprotéines sur gel d'agarose montre une lipoprotéine anormale caractéristique du type III (broad bêta lipoprotéine)
- L'ultracentrifugation retrouve une B-VLDL anormalement riche en cholestérol (densité < 1,006)

Grande fréquence du phénotype E2/E2 de l'apo E

- **Traitement**

Il ne diffère pas dans ses principes de celui du type IIb. Une des caractéristiques de cette hyperlipidémie est d'être très sensible au traitement.

c) L'hyper-apo- β -lipoprotéïnémie :

Elle se définit par une **augmentation de l'apo B** (>1,20 g/l) et un **LDL-C normal** (<4,0 mM). Elle se rencontre le plus souvent chez des sujets hyperTGémiques, prédisposés à l'athérosclérose coronarienne, périphérique et cérébrale. Elle peut aussi se présenter de façon isolée, sans autre perturbation des lipides (TG normaux), et correspond alors à la présence de petites LDL, riches en apo B et pauvres en cholestérol estérifié, **très athérogènes** ; sa transmission serait alors autosomique dominante.

3.5 Autres dyslipoprotéinémies primitives

a) La LP(a) :

La Lp(a) est constituée d'une particule de LDL à laquelle est liée une molécule d'apo (a) qui lui confère des propriétés physicochimiques et immunologiques originales permettant sa détection par électrophorèse et son dosage immunochimique. Sa concentration, normalement inférieure à 0,2 g/l, est contrôlée par un polymorphisme génétique complexe (plus de 20 allèles pour un locus). Son métabolisme est imparfaitement connu. D'origine hépatique, la Lp(a) ne provient pas du catabolisme des VLDL et chylomicrons. La majorité de l'apo (a) (96 %) est liée à l'apo B des LDL, mais une petite part (4 %) est liée à l'apo B des VLDL et des IDL. Son métabolisme intracellulaire passe par sa liaison aux récepteurs B/E. Elle inhibe partiellement l'activité de l'HMG CoA réductase. La Lp(a) connaît un intérêt grandissant depuis que plusieurs études épidémiologiques ont montré que des concentrations élevées de Lp(a) étaient associées à un athérome prématuré et qu'il s'agit d'un facteur de risque indépendant. De plus, l'analogie structurale entre apo (a) et plasminogène lui conférerait un rôle thrombogène. Cependant, elle semble résister à tous les traitements diététiques et médicamenteux, sauf peut-être à l'hormonothérapie substitutive chez la femme ménopausée.

b) Les hypo- α -lipoprotéinémies familiales :

Une hypoHDLémie se définit comme une concentration en HOL-C < 0,77 mM. Les hypoHDLémies sont le plus souvent secondaires à l'hyperTGémie, l'obésité, la sédentarité, le tabagisme... Elles se rencontrent chez environ 15 % des sujets. L'hypoHDLémie est exceptionnellement familiale; dans certains cas, des mutations de l'apo AI ont pu être identifiées.

4. Les HLP secondaires

Elles sont importantes à prendre en compte car:

- la maladie causale révélée par l'HLP peut être **grave**
- l'HLP peut être une cause de **morbidité** (comme dans le diabète et l'insuffisance rénale au cours desquels l'IDM est aujourd'hui la principale cause de mortalité)
- la perturbation du métabolisme lipidique peut **accélérer l'évolution** de la maladie comme cela l'a été suggéré dans les atteintes rénales et hépatiques.

4.1 Le diabète sucré

Les troubles cardiovasculaires représentent > 60 % des causes de décès des diabétiques. Cette augmentation du risque de 1,5 à 3 fois est liée aux anomalies lipidiques survenant dans un contexte d'insulinorésistance et d'hyperinsulinisme.

a) L'hyperTGémie :

Au cours du diabète sucré, l'hypertriglycéridémie est un marqueur du risque athérogène. Les LDL sont petites, denses et athérogènes.

- Au cours du DID:

C'est le plus souvent en période de déséquilibre aigu (acido-cétose) ou sub-aigu (forte hyperglycémie). Il peut se développer une **HLP de type IV ou V**. L'insulinopénie se traduit par une importante hydrolyse des TG du tissu adipeux (par la lipase hormono-sensible), ce qui entraîne un important flux d'AG vers le foie qui synthétise des VLDL. De plus, l'activité de la LPL est diminuée, et VLDL et CM s'accumulent dans le plasma.

L'hyperTGémie est corrigée en même temps que le déséquilibre glycémique. Les mesures diététiques sont importantes : régime hypocalorique si surpoids, diminution des sucres rapides.

➤ Au cours du DNID :

L'HLP de type IV chez le DNID est le plus souvent la conséquence de déviations diététiques et d'un mauvais équilibre glycémique. L'insulinorésistance tissulaire entraîne une augmentation des AGNE par lipolyse, une augmentation de la glycolyse hépatique et un hyperinsulinisme qui concourent à une augmentation de synthèse des VLDL. De plus, le catabolisme des VLDL pourrait être perturbé par une glycosylation excessive.

b) Hyperlipidémies mixtes :

Elles sont fréquentes chez le DNID pléthorique mais se rencontrent aussi chez le DNID non pléthorique et au cours du DID. Si l'hyperlipidémie n'est pas normalisée par un bon contrôle glycémique, un traitement hypolipémiant doit être envisagé. Rappelons que le diabète sucré est un facteur déclanchant de l'HLP II.

c) Hypercholestérolémie isolée :

Plus de 10 % des diabétiques ont une cholestérolémie > 6,5 mM sans hyperTGémie. Une hypercholestérolémie essentielle doit être recherchée si l'hypercholestérolémie persiste malgré une diététique bien suivie et un bon équilibre glycémique. Dans ce cas, un traitement hypolipémiant doit être envisagé. L'évolution de l'athérosclérose est plus rapide chez le diabétique, certainement à cause de la glycation des LDL, qui sont plus captés par les monocytes, et aussi du glycogène de l'intima artérielle qui retient plus les lipoprotéines. Les objectifs de la thérapie hypolipémiante sont donc plus stricts.

4.2 L'obésité

L'obésité exacerbe toutes les HLP I. Elle est souvent liée à l'insulinorésistance et au diabète, et l'obésité détermine une HLP de **type IV**. Elle fait partie du syndrome X (ou syndrome métabolique) qui correspond à la présence de facteurs athérogènes qui pourraient tous être dus à l'insulinorésistance: obésité androgyne (rapport Taille/Hanches élevé), intolérance au glucose ou DNID, hypertension artérielle, dyslipidémie (hyperTGémie et hypoHOLémie).

4.3 L'hypothyroïdie

Environ 5 à 10 % des hypothyroïdies se révèlent par une hypercholestérolémie isolée, > 8 mM. Elle serait due à une augmentation des LDL par diminution de leur catabolisme via le récepteur B/E, mais aussi à une augmentation des HDL, plus importantes que la diminution de synthèse du cholestérol liée à l'effet sur l'HMG CoA réductase.

4.4 L'alcool

La consommation excessive d'alcool augmente la production hépatique de VLDL et entraîne une hyperTGémie. Chez certains sujets, elle peut entraîner de très fortes hyperTGémies de **type V** (TG proches de 100 mM), responsables de pancréatites aiguës.

La consommation modérée d'alcool a tendance à faire augmenter le HDL-C. Cependant cette variation concerne seulement les lipoparticules AI-AII qui ne participent pas à l'épuration tissulaire du cholestérol, contrairement aux lipoparticules AI.

4.5 Les affections rénales

a) Le syndrome néphrotique :

Une protéinurie importante chez un sujet ayant une clairance de la créatinine relativement normale entraîne une augmentation des LDL le plus souvent proportionnelle à la diminution de l'albumine. On peut aussi noter une diminution des HDL et de l'apo AI, avec diminution des HDL2 et augmentation des HDL3.

b) L'insuffisance rénale chronique :

Au moins 50 % des patients atteints d'IRC sans protéinurie massive présentent des perturbations lipidiques consistant en une augmentation des VLDL et des LDL qui pourraient être dues à une baisse de l'activité de la LPL et de la lipase hépatique.

L'hémodialyse accentue encore l'hyperTGémie du fait de la déplétion en LPL induite par l'usage répété d'héparine et par la perte d'apo CII. La dialyse péritonéale chronique ambulatoire (DPCA) aboutit à l'absorption à travers le péritoine d'importantes quantités de glucose entraînant une obésité et accentuant l'hyperTGémie

De plus, le HDL-C est souvent diminué. L'ensemble de ces modifications expliquent, du moins en partie, la fréquence élevée d'accidents ischémiques chez ces patients.

4.6 La cholestase

Au cours de la cholestase avec obstruction complète et sans insuffisance hépatocellulaire sévère, on note une hypercholestérolémie due à la présence d'une lipoprotéine anormale, la Lp X. Celle-ci contient du cholestérol et des phospholipides en proportion molaire équivalente. Sa présence peut donc être évoquée par un simple dosage du cholestérol et des phospholipides plasmatiques.

4.7 L'hyperuricémie

Les hyperTGémies endogènes (types IIb, III et IV) s'accompagnent dans plus de la moitié des cas d'une hyperuricémie. Réciproquement, on observe une augmentation des TG et du cholestérol dans la goutte primitive. Les relations entre ces deux affections sont encore mal comprises.

4.8 Les médicaments

De nombreux médicaments peuvent induire une hyperlipémie, la plupart d'entre eux augmentant les VLDL (diurétiques principalement thiazidiques, bêtabloquants, oestrogènes, corticoïdes). Les corticoïdes augmentent aussi les LDL et les HDL ; et les oestrogènes augmentent aussi les HDL et diminuent les LDL chez la femme ménopausée. Citons enfin la ciclosporine A qui augmente les LDL.

Diurétiques, β -B : ↗ VLDL

Corticoïdes : ↗ LDL et HDL

Oestrogènes : ↗ HDL et ↘ LDL

Ciclosporine : ↗ LDL

5. Exploration lipidique

➤ Aspect du sérum à jeun

- Limpide :

 - = bilan lipidique normal

 - = Dyslipidémie portant strictement sur le cholestérol (HDL, LDL)

- Opalescent à trouble : Anomalie des TG (↗VLDL ou défaut d'élim des CM)

- Lactescent – test de crémage

 - 12 à 24h à 4°C au frigo

 - Anomalie des CM : si anneau lactescent

 - Si trouble en dessous : mixte (VLDL + CM)

➤ Dosage du cholestérol total

- Méthodes enzymatiques

 - Utilisation de préparations toutes prêtes
 - Sérum + Cholestérol-estérase + cholestérol-oxydase → H₂O₂
 - H₂O₂ + peroxydase+ chromogène phénolique → Réaction colorée
 - ! Si hémolyse, bilirubine, vit C ! (facteurs confondants)

- CPG = référence

➤ Dosage des TG

- Méthodes enzymatiques

 - Mesure du glycérol libéré après action de la lipase (! + celui du plasma)
 - Soustraction du glycérol plasmatique si : (normalement <0,1mM)
 - Déficit congénitaux en glycérolkinase
 - Troubles du rythme cardiaque, diabète, jeûne
 - Héparine, dérivés nitrés...(activent la lipase)

➤ Dosage du cholestérol HDL

- Précipitation sélective +++

Acide phosphotungstique + Mg^{++} -> Précipitation sauf HDL

- Dosage direct

Par des enzymes modifiées/PEG

➤ Dosage du cholestérol LDL

- Estimation par calcul +++

Formule de FRIEDWALD :

$$LDL = CT - HDL - TG/2,2 \text{ si mmol ou } /5 \text{ si g/L}$$

Formule de DAHLEN

- Dosage après ultracentrifugation
- Dosage direct

➤ Dosage des Apoprotéines

- Turbidimétrie, néphélométrie
 - Apo A1 ---> HDL (lipoprotéines antiathérogènes, retour du chol vers le foie)
 - Apo B ---> LDL et VLDL (lipoP athérogènes, mauvais cholestérol)
 - Lp a : FdR CV indépendant

EAL :

➤ Examens biologiques à effectuer après 12h de jeûn (à distance d'une affection aiguë et sans médicaments)

- Aspect du sérum
- CT ---> 4,10 - 6,20 mmol/L (1,6 - 2,4 g/L)
- TG ---> 0,4 - 1,40 mmol/L (0,35 - 1,25 g/L)

- HDL ---> 0,9 - 2,0 mmol/L (0,35 - 0,75 g/L)
- LDL calculé ---> en fct des facteurs de risques
- Commentaire du biologiste

Les cinq valeurs « cibles » de cholestérol LDL définissant les objectifs thérapeutiques

	Cholestérol LDL
Prévention primaire	
0 facteur de risque	< 5,7 mmol/L (2,20 g/L)
1 facteur de risque	< 4,9 mmol/L (1,90 g/L)
2 facteurs de risque	< 4,1 mmol/L (1,60 g/L)
> 2 facteurs de risque	< 3,4 mmol/L (1,30 g/L)
Prévention secondaire	< 2,6 mmol/L (1,00 g/L)

➤ Bilan complémentaire

- Glycémie à jeun systématique en cas de dyslipidémie
- Lipidogramme
- Marqueurs de risques vasculaires : Apo A1, B, Lp(a)
- Autres analyses spécialisées : ultracentrifugation, activités enzymatiques, bio mol...)