

ITEM 220 : DYSLIPIDÉMIE

C	Hyper-cholestérolémie	<ul style="list-style-type: none"> - Dépôt lipidique banal (valeur sémiologique < 60 ans): arc cornéen (gérontoxon), xanthélasma - Xanthome (plus rare) : - Tendineux : extenseurs des doigts, tendons d'Achille <li style="padding-left: 20px;">- Cutané : xanthome plan, xanthome tubéreux (formes homozygotes) - Complication : athérome (insuffisance coronaire, AOMI, AVC) 	
	Hyper-triglycéridémie	<ul style="list-style-type: none"> = Syndrome hyper-chylomicronémique (exceptionnel) : - Hépatomégalie stéatosique, splénomégalie, douleurs abdominales - Xanthomatose éruptive : éruption punctiforme blanc-jaunâtre indolore du tronc et membres - Lipémie rétinienne : lactescence des vaisseaux - Complication : pancréatite aiguë (risque si TG > 10 g/L) 	
Bio	Bilan lipidique	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan de base (dépistage) : cholestérolémie totale + triglycéridémie - Exploration d'une anomalie lipidique (EAL) : cholestérolémie totale + triglycéridémie + HDLc + LDLc → Calcul du LDL : - Dosage direct : surtout si TG > 3,5 g/L (calcul impossible) <li style="padding-left: 20px;">- Formule de Friedewald : - LDL = CT – HDL – TG/5 (g/L) → utilisable si TG < 3,5 g/L <li style="padding-left: 20px;">- LDL = CT – HDL – TG/2,2 (mmol/L) → si TG < 5 mmol/L 	
		Modalités	- Après 12h de jeun, sous régime habituel, en dehors d'une affection aiguë/grossesse
		Dosage	<ul style="list-style-type: none"> - Normes : LDLc < 1,6 g/L, HDLc > 0,4 g/L, TG < 1,5 g/L - Hypercholestérolémie prédominante : rapport CT/TG > 2,5 - Hypertriglycéridémie prédominante : rapport TG/CT > 2,5
		Classification	<ul style="list-style-type: none"> - HCH Hypercholestérolémie pure : LDLc > 1,6 g/L - HTG Hypertriglycéridémie pure : TG > 1,5 g/L - HLM Hyperlipidémie mixte : HCH + HTG
		Aspect	<ul style="list-style-type: none"> - Clair ou limpide : hypercholestérolémie - Opalescent ou lactescent : hypertriglycéridémie ou hyperlipidémie mixte - Test de crémage si opalescent/lactescent (aspect > 12h à 4°C) : surnageant crémeux et sous-nageant clair (anomalie des chylomicrons) ou trouble (chylomicrons et VLDL) ou absence de surnageant crémeux (anomalie des VLDL)
		Autres examens	<ul style="list-style-type: none"> - Electrophorèse des lipoprotéines (lipidogramme) : répartition sanguine en VLDL, LDL et HDL (chylomicrons et IDL normalement absents à jeun) - Dosage des apoprotéines : A-1 et B surtout, ou A-2, B-48, C-2, C-3 et E
		Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Enquête familial devant une dyslipidémie chez un apparenté - Pathologie ou médicament induisant une dyslipidémie 2^{ndr} - FdRCV ou événement cardio-vasculaire - Contrôle à 40 ans chez l'homme ou 50 ans chez la femme → Dépistage non recommandé chez le sujet > 80 ans en prévention primaire
		Contrôle	<ul style="list-style-type: none"> - Dyslipidémie sans indication de traitement : à 3 ans (ou 1/an chez le diabétique) - Bilan normal (hors événement intercurrent ou modification du régime) : à 5 ans
Dyslipidémie secondaire	- Bilan minimal de dépistage : TSH, glycémie, créatininémie, bilan hépatique, protéinurie (BU)		
	Hyper-cholestérolémie	<ul style="list-style-type: none"> - Hypothyroïdie (hypercholestérolémie ou hyperlipidémie mixte) - Cholestase - Anorexie mentale dans certains cas 	
	Hyperlipidémie mixte	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome néphrotique . Grossesse (accentuée au 3^e trimestre) . Hypothyroïdie . Insuffisance rénale chronique 	
	Hyper-triglycéridémie	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale chronique évoluée (DFG < 45 ml/min) - Alcoolisme (avec conservation paradoxale du HDLc) - Obésité ± syndrome métabolique - Diabète : carence insulinaire ou insulino-résistance → ↗ VLDL et chylomicrons 	
	Iatrogène	<ul style="list-style-type: none"> - Ciclosporine : hypercholestérolémie ou mixte - Corticoïdes : hyperlipidémie mixte avec HDL conservé, parfois HTG - Œstrogène oral (contraception oestroprogestative) : hypertriglycéridémie avec HDL conservé - Rétinoïdes (essentiellement sur terrain prédisposé), HTG - Interféron α - Antirétroviraux : hypertriglycéridémie majeure (sur terrain prédisposé) - Neuroleptique : hypertriglycéridémie prépondérante - Diurétique thiazidique : hypertriglycéridémie modérée - β-bloquant non cardio-sélectif sans activité sympathomimétique : hypertriglycéridémie modérée 	

→ Le type de dyslipidémie peut changer chez un même individu selon l'anomalie génétique, l'alimentation, l'activité...				
Type 1	Hypertriglycéridémie exogène	↑ Chylomicrons	TG ↑↑	- Déficit en LPL (exceptionnel)
Type 2a	Hypercholestérolémie pure	↑ LDL	CT ↑↑	- Monogénique (hétéro- ou homozygote) - Polygénique commune
Type 2b	Hyperlipidémie mixte (type 2a + type 4)	↑ LDL et/ou VLDL	CT et TG ↑	- Hyperlipidémie combinée familiale
Type 3	Hyperlipidémie mixte	↑ IDL	CT et TG ↑↑↑	- Dysbétalipoprotéïnémie
Type 4	Hypertriglycéridémie endogène	↑ VLDL	TG ↑↑	- Forme glucido-alcool-pléthoro-dépendante - Forme familiale
Type 5	Hypertriglycéridémie mixte	↑ Chylomicron et VLDL	TG ↑↑↑	- Décompensation de type 4 ou de type 1
Dyslipidémie primaire	Hypercholestérolémie familiale monogénique	Mutation du gène du récepteur LDL 80%	= Transmission autosomique dominante	
			Forme hétérozygote	- LDLc entre 2 et 4 g/L - Xanthome tendineux dans 30% des cas - Complication cardiovasculaire précoce : 40-50 ans chez l'homme, 50-60 ans chez la femme
			Forme homozygote (rare)	- LDLc > 5 g/L - Dépôts lipidiques dès l'enfance : xanthomatose cutanéotendineuse - Complication cardiovasculaire très précoce (< 10 ans), décès à 20 ans en l'absence de traitement - RA athéromateux supra-valvulaire
			Autres formes monogéniques	→ Présentation ≈ mutation hétérozygote du récepteur LDL - Mutation du gène de l'apolipoprotéine B (rare), LDL entre 2 et 3 g/L - Mutation gain de fonction du gène PCSK9 (très rare)
Hypercholestérolémie polygénique	Type 2a	- Absence d'hérédité familiale mendélienne LDLc entre 1,3 et 2,5 g/L, souvent associé à HTG - Fréquence élevée d'hypercholestérolémie modérée - Favorisé/aggravé par des erreurs de régime (riche en cholestérol et graisses saturées) - Complications cardiovasculaires tardives		
Hyperlipidémie combinée familiale	Type 2b	= Dyslipidémie les plus fréquentes, à transmission oligogénique héréditaire non mendélienne : 1 à 2% de la population générale, 10% des sujets avec IDM < 60 ans - Associe un type 2a (↑ LDLc, ↓ HDLc) et un type 4 (hypertriglycéridémie > 2) - Jamais de xanthome - Intriquée avec un syndrome métabolique - Révélation tardive à l'âge adulte (d'autant plus précoce qu'il existe une obésité)		
Dysbétalipoprotéïnémie	Type 3	= Phénotype E2/E2 de l'apolipoprotéine E (apoE) : transmission récessive, rare - Accumulation d'IDL (<i>intermediate density lipoprotein</i>) de type 3 : élévation harmonieuse du cholestérol (3 à 5 g/L) et des triglycérides (4 à 8 g/L), apoB diminué - Dépendante étroitement des mesures diététiques - Dépôts (peu fréquent, pathognomonique) : xanthomes des plis palmaires et tubéreux - Décompensation possible en type V (hyperchylomicronémie transitoire) - Complication cardiovasculaire dès 50 ans, fréquence accrue d'AOMI		
Hypertriglycéridémie familiale	Type 4	= Accumulation de VLDL endogène : génétique (transmission autosomique dominante) et/ou forme glucido-alcool-pléthoro-dépendante - Risque de décompensation en syndrome hyper-chylomicronémique - Caractère athérogène discuté		
Hyperchylomicronémie primitive	Type 1	= Hyperchylomicronémie exclusive (exceptionnelle) : déficit en LPL (régulation de la lipolyse intravasculaire des triglycérides), transmission autosomique récessive - Triglycéridémie > 10 g/L, pouvant aller jusqu'à 100 g/L selon les graisses alimentaires		
	Type 5	= Accumulation de chylomicron et VLDL (mixte) : transmission récessive - Décompensation transitoire d'une prédisposition génétique partielle compensée (hypertriglycéridémie modérée à l'état de base) - Caractère athérogène inconstant, moins intense que les hypercholestérolémies		

TTT	RHD	→ Efficacité importante sur les triglycérides (↘ 20 à 50%), plus faible sur le LDLc (↘ 10 à 15%) - Apport quotidien en graisses alimentaires < 35% de l'apport calorique total - Réduire les acides gras saturés (< 10-12%) et maintenir les acides gras trans le plus bas possible - Privilégier l'apport des graisses monoinsaturées (15%) - Encourager la consommation d' acides gras n-3 à longues chaînes (poissons gras, noix, aliments enrichis) - Limiter la dose quotidienne de cholestérol à < 300 mg/jour (abats, jaune d'œuf, œuf de poisson, beurre...) - Aliments enrichis en phytostérols (margarine, yaourt...) : ↘ cholestérol sans effet prouvé sur le risque CV				
	Hyper-triglycéridémie modérée	- Réduction du surpoids avec apports caloriques équilibrés - Majoration de l'activité physique - Test d'éviction de l'alcool puis des sucres simples pendant 5-7 jours : suspension de la consommation d'alcool ou réduction des apports glucidiques à < 45% des apports caloriques totaux, en particulier des sucres simples (fructose et monosaccharide)				
	Hyperchylomicronémie	- Suspendre toute intoxication alcoolique - En cas d'obésité : régime hypocalorique avec < 30 g de lipides/jour - En cas de forme primitive et poids normal : régime isocalorique hypolipidique (< 20g/jour) - Chez l'enfant : compléter l'apport calorique par des TG à chaînes moyennes (huiles TCM) - En situation de décompensation (TG > 30 g/L) → urgence nutritionnelle : diète hydrique transitoire jusqu'à normalisation ou stabilisation de la triglycéridémie				
	Molécule	Mode d'action	Effet	Effets secondaires	Contre-indication	Association
	Statine Simvastatine Pravastatine Fluvastatine Atorvastatine Rosuvastatine	↘ Synthèse de cholestérol par inhibition de l'HMG-CoA-réductase ↗ Récepteurs LDL	↘ LDL 25-45% ↘ TG 5-20% ↗ HDL 0-5%	- Myalgie , ↗ CPK , rhabdomyolyse - Hépatite - Surrisque de diabète type 2	- Allergie - Grossesse - Allaitement - Interaction : CYP3A4 (sauf prava/rosuvastatine) immunosuppresseur	Non recommandée avec les fibrates Possible avec ezétimibe ou colestyramine
	Ezétimibe	↘ Absorption entérocytaire du cholestérol ↗ Récepteurs LDL	↘ LDL 20%	- Myalgie - Troubles digestifs - Dyspepsie	- Allergie - Grossesse - Allaitement - Interaction : ciclosporine	Statine Colestyramine
Colestyramine	Résine : ↘ réabsorption des sels biliaires ↗ Expression des récepteurs LDL	↘ LDL 20% ↗ TG	- Constipation, météorisme, nausées, gastralgies → ↗ progressive de la dose - ↘ Absorption vitamines liposolubles	- Obstacle biliaire complet - Constipation - Phénylcétonurie - Hypertriglycéridémie - Interaction : ↘ absorption intestinale de nombreux médicaments ☒ prise 1h30 avant ou 3h après tout traitement	Synergique avec tous les hypocholestérolémiants	
Fibrate Fénofibrate Gemfibrozil Bézafigibrate Ciprofibrate	Activateur de PPARα : ↘ Production de VLDL ↗ Clairance des TG ↗ Production HDL	↘ TG 20-40% ↘ LDL 0-10% ↗ HDL 5-25%	- Myalgie , ↗ CPK - Hépatite - Pancréatite - Insuffisance rénale - Hyper-homocystéinémie - Lithiase biliaire si traitement prolongé	- Grossesse - Allaitement - Insuffisance rénale - Insuffisance hépatique - Interaction avec les AVK : ↗ posologie de 25% - Gemfibrozil : interactions avec de nombreuses molécules (AINS, statine...)	Non recommandée avec les statines (contre-indiqué pour le gemfibrozil)	
Acides gras oméga-3	↘ Production VLDL ↗ Clairance des TG	↘ TG 10-30%	- Nausées - Eructations			

	Anti-PCSK9	= Evolocumab et alirocumab : SC/2 semaines, en 2 nd intention si échec/intolérance des statines, selon indications précises		
	<p>→ Niveau de preuve : - Elevé pour les statines : ↘ de la morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention primaire et 2nd</p> <p>- Bon pour la colestyramine : ↘ risque d'infarctus sans effet sur la mortalité cardiovasculaire</p> <p>- Faible pour les fibrates et les acides gras oméga-3</p> <p>→ A dose maximale, atorvastatine et rosuvastatine sont plus puissantes que simvastatine, fluvastatine et pravastatine</p> <p>→ Traitement quasi-systématiquement par statine sauf : intolérance ou hypertriglycéridémie sévère isolée > 5 g/L</p>			
Stratégie thérapeutique	Hyper-cholestérolémie ESC 2019	Introduction	<ul style="list-style-type: none"> - En prévention primaire à risque faible/modéré : après 3 mois de RHD si non atteinte de l'objectif - En prévention primaire à risque élevé ou très élevé ou prévention 2nd : d'emblée → Non recommandé en prévention primaire chez le sujet > 80 ans, sauf en cas de risque cardiovasculaire et en l'absence de pathologie réduisant l'espérance de vie 	
		Objectif en prévention primaire selon le risque cardiovasculaire	Faible	- SCORE < 1%
			Modéré	<ul style="list-style-type: none"> - Patients jeunes (DT1 < 35 ans ; DT2 < 50 ans avec durée de diabète < 10 ans sans autre FDRCV) - SCORE = 1 à 5%
			Elevé	<ul style="list-style-type: none"> - 1 FDRCV majeur : PA > 180/110 ; TG > 3,1 g/L ou LDLc > 1,9 g/L - Hypercholestérolémie familiale sans autre FDRCV - Insuffisance rénale chronique modérée avec DFG 30-60 - Diabète sans atteinte d'organe avec durée > 10 ans ou avec autres FDRCV - SCORE = 5 à 10%
			Très élevé	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention secondaire - Diabète avec > 3 FDRCV majeur ou atteinte d'organe ou diabète de type 1 (DT1) > 20 ans - Insuffisance rénale chronique sévère DFG < 30 - maladie cardiovasculaire documentée - SCORE > 10%
Objectif de traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt du tabac - Alimentation saine et équilibrée comportant notamment des légumes, des fruits, du poisson, et des céréales complètes - Activité physique de 30-60 min par jour - IMC entre 20 et 25kg/m², un tour de taille < 94cm pour les hommes et < 80 cm pour les femmes - PA < 140/90mmHG - HbA1c < 7% - TG < 1,5g/L - LDLc <ul style="list-style-type: none"> . < 0.55g/L en prévention secondaire ou chez les patients à très haut risque . < 0.7g/L chez les patients à haut risque . < 1 g/L chez les patients à risque modéré . < 1,16 g/L chez les patients à bas risque <p>Chez des patients en prévention secondaire à très haut risque, la réduction du LDLc doit être de plus de 50% et atteindre <0.55g/L, il en est de même pour les patients à très haut risque en prévention primaire (hors hypercholestérolémie familiale) (classe I). Quant aux patients à haut risque, la réduction du LDLc doit être de plus de 50% et atteindre <0.7g/L (classe IA).</p>			
Objectifs de traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Statines : on observe, pour chaque diminution de 1 mmol/L de LDLc, une réduction des événements cardiovasculaires majeurs de 22%, des événements coronariens de 23%, des décès cardiovasculaires de 20%, des AVC de 17%, et de la mortalité totale de 10% sur 5 ans - Statines de forte intensité : recommandée jusqu'à dose maximale tolérée afin d'atteindre l'objectif de LDLc (classe IA). Elles sont aussi recommandées en première intention dans les hypertriglycéridémies (TG > 2 g/L) (classe I niveau B). - Ezétimibe inhibiteurs : utilisé en seconde ligne en association avec les statines si l'objectif n'est pas atteint (classe I B) ou en cas d'intolérance à ces dernières. Il peut être associé dans de très rares cas à une insuffisance hépatique sévère. - Inhibiteurs des PCSK9 sont rentrés dans la pharmacopée des traitements permettant de diminuer, chez des patients à haut risque, le taux de LDL et donc les événements cardiovasculaires selon l'étude FOURIER où l'évolocumab réduit de 15% les événements cardiovasculaires majeurs à 2,2 ans 			

Hyper-cholestérolémie ESC 2019	Objectifs de traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Après un SCA l'étude ODYSSEY Outcomes montre une efficacité du même ordre de l'alirocumab ; indiqué en prévention secondaire et chez les hypercholestérolémies familiales en cas de non atteinte des objectifs de LDLc avec une dose maximale tolérée de statines et d'ézétimibe (classe I) - A noter chez des patients sous statines ayant une hypertriglycéridémie entre 135 et 499 mg/dl, l'efficacité de l'icosapent éthyl démontrée dans l'étude REDUCE IT. 		
	Familiale	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie pouvant être responsable d'événements cardiovasculaires précoces, le diagnostic est fait si le score Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) est supérieur à 8. En prévention primaire, une diminution du LDLc de plus de 50% et un objectif de LDLc < 0,55 g/L doit être discuté (classe IIa, niveau C) 		
	Patients âgés	<ul style="list-style-type: none"> Traitement par statine recommandé dans la maladie cardiovasculaire au même titre que les patients jeunes (classe I niveau A) et en prévention primaire chez les patients de moins de 75 ans (classe I niveau A). 		
	Après SCA	<ul style="list-style-type: none"> - En l'absence de contre-indication, ou d'antécédent d'intolérance, il est recommandé de débiter ou de poursuivre un traitement par statine forte dose, peu importe le niveau du LDLc de base (classe I niveau A). - En l'absence d'atteinte de l'objectif 4 à 6 semaines après l'infarctus grâce à la dose maximale tolérée de statines, il est nécessaire d'introduire un traitement par ezétimibe (classe I niveau B) ; et 4 à 6 semaines plus tard si pas d'atteinte de l'objectif de LDLc, un inhibiteur de PCSK9 doit être introduit (classe I niveau B). 		
Hyper-triglycéridémie	Modérée TG = 1,5-5 g/L	LDL normal	TTT diététique seul	
	Sévère TG > 5 g/L	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrate systématique - Objectif atteint (TG < 5 g/L) : association d'une statine si LDL élevé - Objectif non atteint (TG > 5 g/L) : - Association d'une statine si LDL élevé - Discuter l'association d'oméga-3 si LDL normal 		
Suivi	Efficacité	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan à 12 semaines, puis 8-12 semaines après adaptation posologie, jusqu'à atteindre cible ; une fois cet objectif atteint, un contrôle annuel suffit - Par contre, après un syndrome coronarien aigu ou chez les patients à très haut risque, ce contrôle doit être plus rapproché afin de pouvoir adapter plus rapidement le traitement 		
	Tolérance	<ul style="list-style-type: none"> - Transaminases : avant traitement, à 8-12 semaines après instauration ou augmentation poso, puis /an - CPK : seulement en cas de myalgies ou de situation à risque (douleurs musculaires préexistantes, atcd perso ou familiaux de maladie musculaire génétique, âge > 70 ans, éthylisme, IRC, hypothyroïdie) 		
		Atteinte musculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de rhabdomyolyse (exceptionnel) sous statine, ezétimibe et fibrate - Risque d'intolérance musculaire (fréquente = 5-10%) : myalgies ± ↗ CPK 	
			CAT	<ul style="list-style-type: none"> - ↗ CPK > 5N : arrêt du traitement, surveillance jusqu'à normalisation - ↗ CPK < 5N : dosage répété à 1 semaine avec arrêt de toute activité sportive, traitement poursuivi en l'absence de myalgies - Myalgies modérées : poursuite du traitement, surveillance des symptômes et CPK - Myalgie sévères avec CPK normales ou < 5N : arrêt du traitement jusqu'à disparition, puis réintroduction à dose réduite ou changement de molécule/classe
		Atteinte hépatique	<ul style="list-style-type: none"> - Cytolyse hépatique sous statine, ezétimibe, fibrate: fréquent, plus souvent dans les 1^{ers} mois 	
CAT	<ul style="list-style-type: none"> - ↗ ASAT/ALAT < 3N : poursuite du traitement sous surveillance à 4-6 semaines - ↗ ASAT/ALAT > 3N : arrêt du traitement ou réduction de la posologie et contrôle à 4-6 semaines 			
Interaction	<ul style="list-style-type: none"> - AVK : ↗ effet anticoagulant par les fibrates ++, statine, ezétimibe → suivi rapproché de l'INR - Association statine + fibrate : risque majoré de rhabdomyolyse et d'atteinte hépatique 			