

Un Patient Coronarien

Dyslipidémies : Épidémiologie - Conséquences

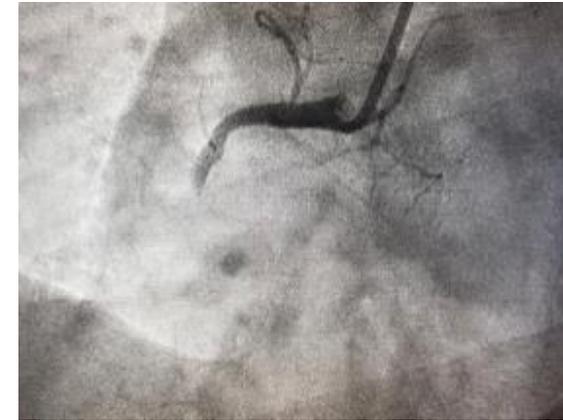
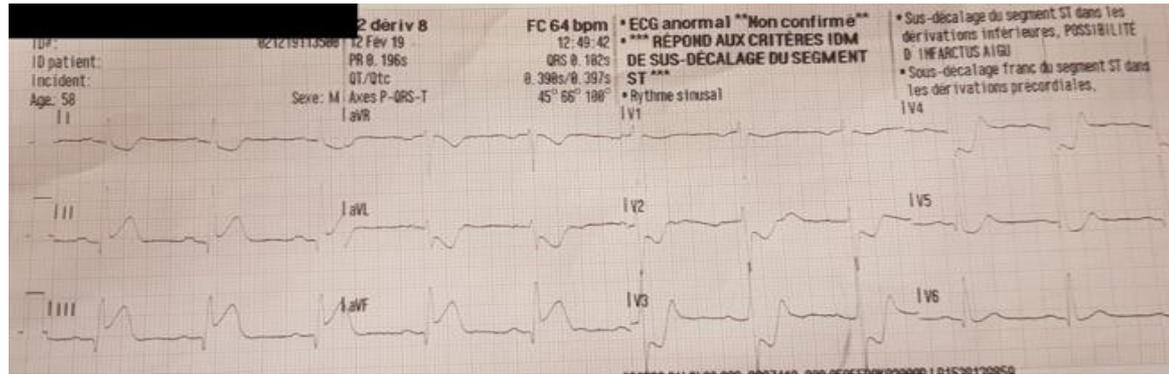
Jean-François RENUCCI
Médecine Vasculaire

Service de Médecine Vasculaire et Hypertension Artérielle
Pr. Gabrielle SARLON
CHU TIMONE / NORD - MARSEILLE

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Mr T, 58 ans

Le point de départ



Mr T, 58 ans

Était en pleine forme, attendait tranquillement sa retraite de son emploi sédentaire ... quand il a ressenti une douleur brutale dans la poitrine. Ses collègues préviennent les pompiers qui réalisent un électrocardiogramme (cf. photo) et déclenchent une évacuation vers une USIC (Unité de Soins Intensifs Coronaires).

Il a comme facteurs de risque un père décédé d'un infarctus du myocarde à 60 ans et un tabagisme actif à 30 paquets années.

Il y a 20 ans son médecin lui avait signalé qu'il avait « un peu » de cholestérol et avait pris du *fénofibrate* (LIPANTHYL[®] 160) durant 3 mois ! alors qu'il n'a actuellement aucun traitement.

Qu'en pensez vous ?

- A. Les pompiers font du zèle !
- B. Il a fait un SCA (Syndrome Coronaire Aigu)
- C. Il a le terrain typique pour ça
- D. Mais pourquoi n'était il pas traité ?

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Mr T, 58 ans

Était en pleine forme, attendait tranquillement sa retraite de son emploi sédentaire ... quand il a ressenti une douleur brutale dans la poitrine. Ses collègues préviennent les pompiers qui réalisent un électrocardiogramme (cf. photo) et déclenchent une évacuation vers une USIC (Unité de Soins Intensifs Coronaires).

Il a comme facteurs de risque un père décédé d'un infarctus du myocarde à 60 ans et un tabagisme actif à 30 paquets années.

Il y a 20 ans son médecin lui avait signalé qu'il avait « un peu » de cholestérol et avait pris du *fénofibrate* (LIPANTHYL[®] 160) durant 3 mois ! alors qu'il n'a actuellement aucun traitement.

Qu'en pensez vous ?

~~A. Les pompiers font du zèle !~~

B. Il a fait un SCA (Syndrome Coronaire Aigu)

C. Il a le terrain typique pour ça

D. Mais pourquoi n'était il pas traité ?

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Mr T, 58 ans

Sa femme prévenue se rend à l'hôpital et présente une analyse qui date de plus d'un an :

ASPECT DU SERUM à jeun	limpide
TRIGLYCERIDES.	0,47 g/l 0,54 mmol/l
(SPECTROPHOTOMETRIE- BECKMAN) (prélèvement : sérum ou plasma)	
CHOLESTEROL TOTAL.	2,97*g/l 7,68 mmol/l
(SPECTROPHOTOMETRIE- BECKMAN) (prélèvement : sérum ou plasma)	
HDL CHOLESTEROL.	0,73 g/l
(SPECTROPHOTOMETRIE- BECKMAN) (prélèvement : sérum ou plasma)	
CHOLESTEROL TOTAL / HDL.	4,07
LDL CHOLESTEROL.	2,15*g/l

Mr T, 58 ans

Que pensez vous de ce bilan lipidique ?

- A. Pour les TG (0,47 g/l) c'est parfait !
- B. Le Cholestérol HDL à 0,73 g/l a un rôle protecteur
- C. Le Cholestérol Total à près de 3 g/l aurait du attirer l'attention
- D. Et le Cholestérol LDL à 2,15 g/l est franchement pathologique
- E. On a une partie de l'explication du SCA
- F. Mais comme il ne se plaignait de rien ...

Mr T, 58 ans

Que pensez vous de ce bilan lipidique ?

- A. Pour les TG (0,47 g/l) c'est parfait !
- ~~B. Le Cholestérol HDL à 0,73 g/l a un rôle protecteur~~
- C. Le Cholestérol Total à près de 3 g/l aurait du attirer l'attention
- D. Et le Cholestérol LDL à 2,15 g/l est franchement pathologique
- E. On a une partie de l'explication du SCA
- ~~F. Mais comme il ne se plaignait de rien ...~~

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

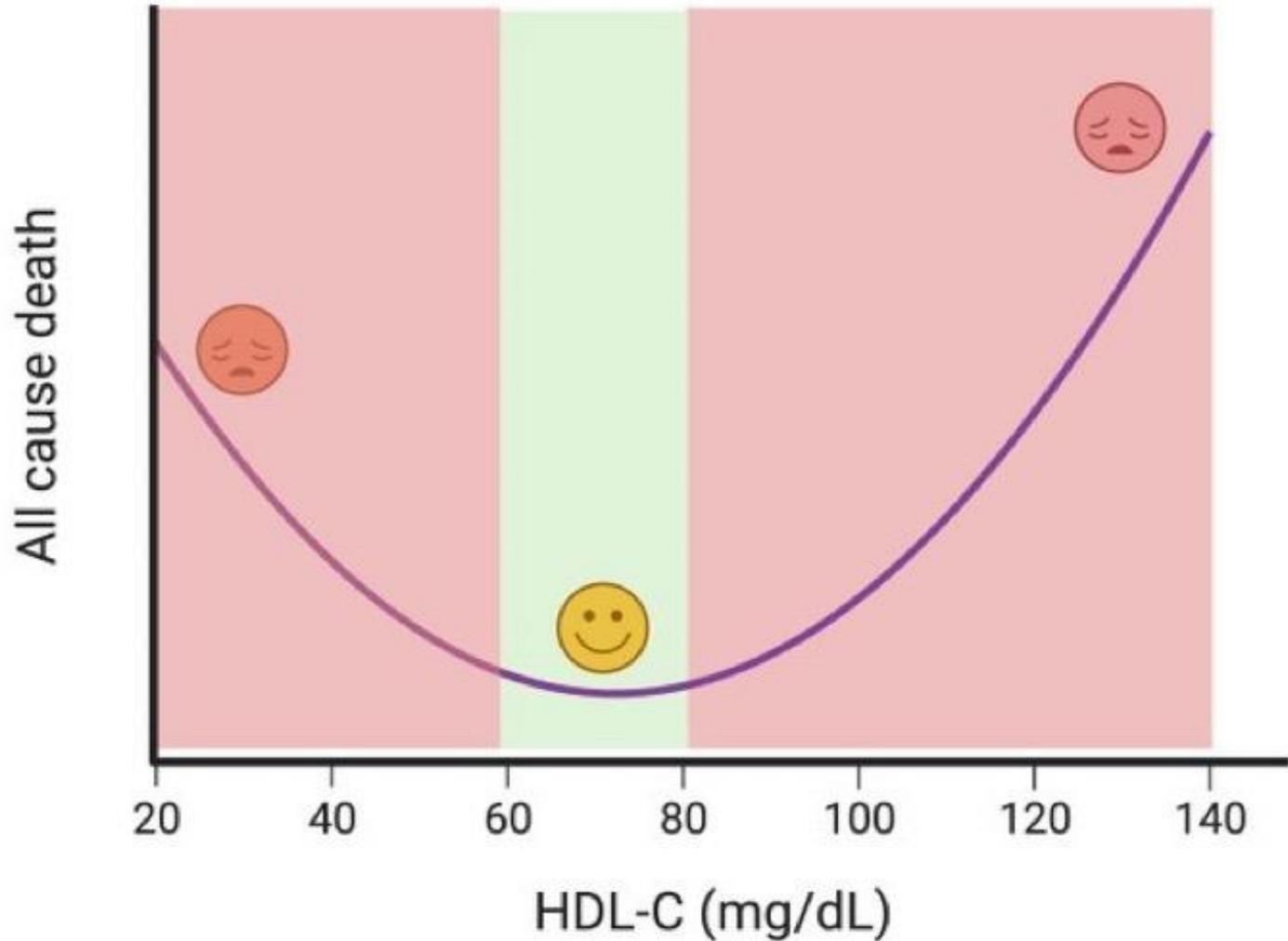
C'est la faute de L'AFSSAPS !

Facteurs de Risques (FDR) à prendre en compte
en cas d'élévation du Cholestérol LDL : AFSSAPS 2005

-  **Âge** : Homme de 50 ans ou plus
Femme de 60 ans ou plus
-  **Antécédents familiaux** : Infarctus ou mort subite chez un parent
avant 55 ans chez les hommes
avant 65 ans chez les femmes
-  **Tabagisme**
-  **Hypertension artérielle**
-  **Diabète**
-  **Cholestérol HDL < 0,40 g/l**
-  **Si Cholestérol HDL \geq 0,60 g/l : Soustraire "1 risque" au total.**

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

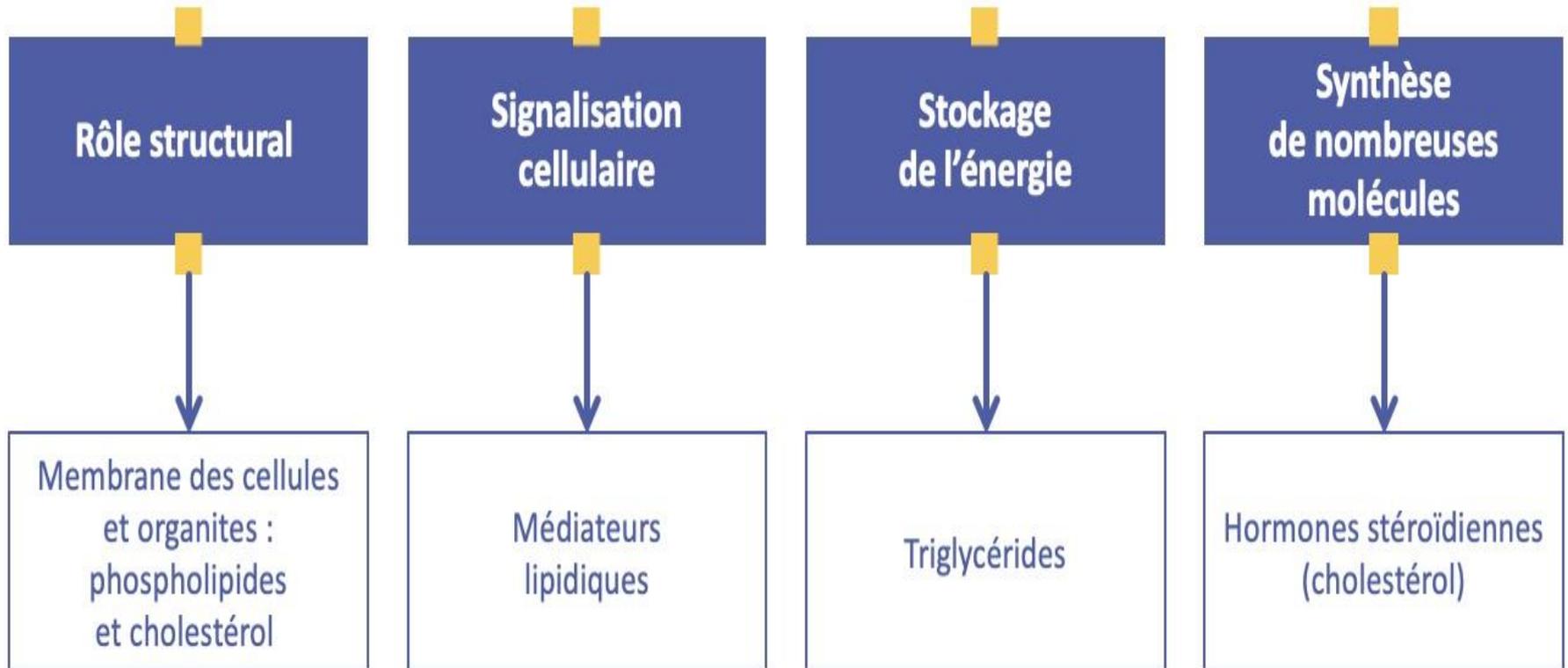
Le Cholestérol HDL n'est pas toujours protecteur



Il est délétère si $< 0,4$ g/l ... mais aussi si $> 0,8$ g/l !

Le rôle des lipides

Des composants essentiels à l'organisme



Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Le métabolisme du Cholestérol LDL

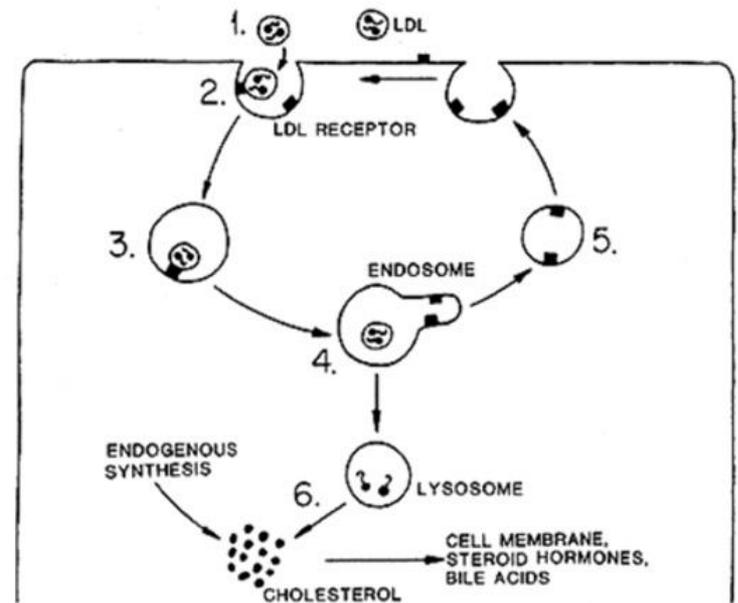
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985



Michael S. Brown
Prize share: 1/2



Joseph L. Goldstein
Prize share: 1/2

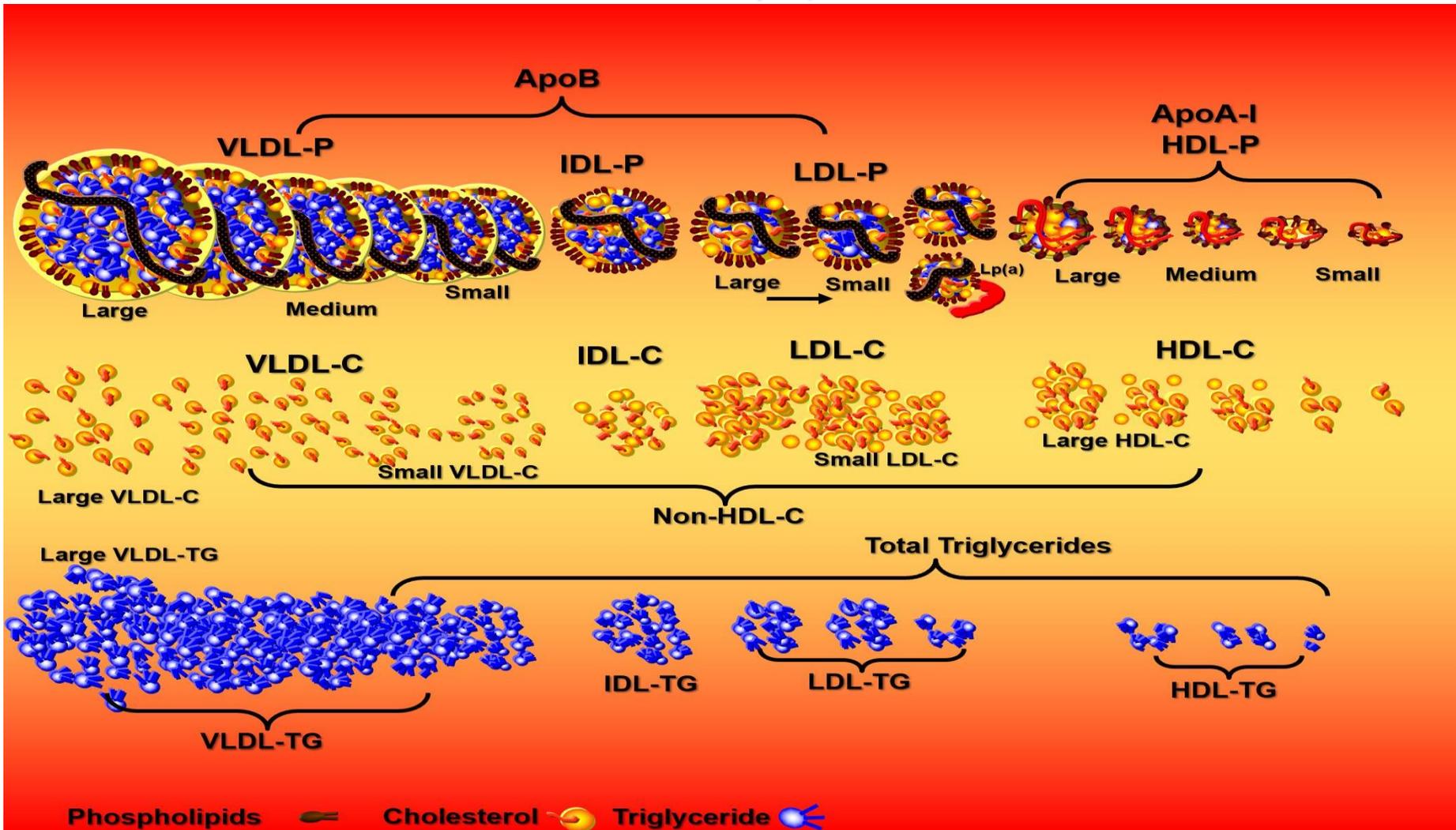


The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985 was awarded jointly to Michael S. Brown and Joseph L. Goldstein "for their discoveries concerning the regulation of cholesterol metabolism"

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Les lipoprotéines

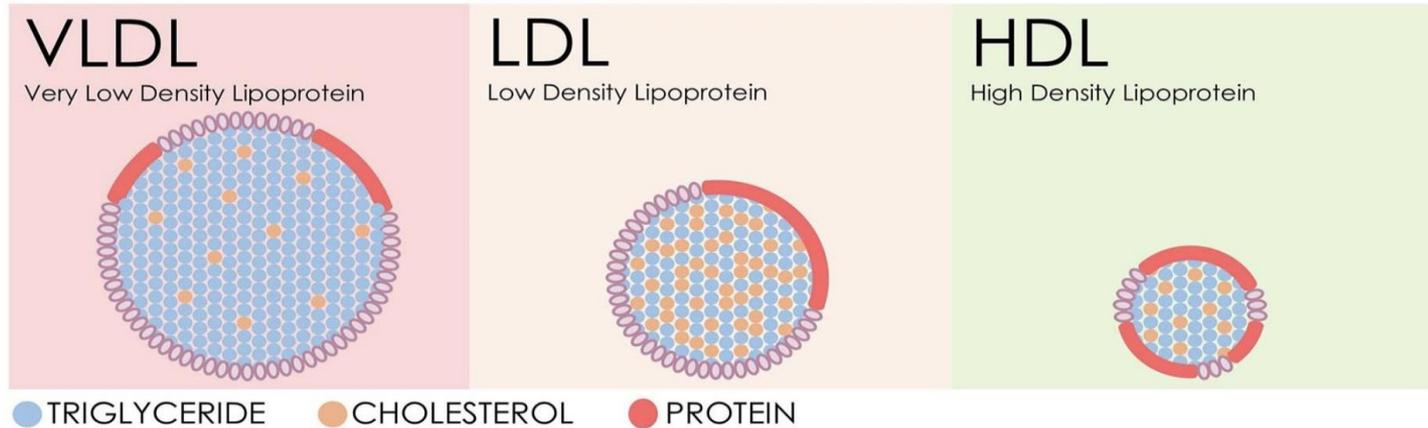
Ça se complique ...



Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Les lipoprotéines

On va donc s'en tenir à ça !



Voire à ça pour les patients

Mr T, 58 ans

À propos des patients, quand faut-il réaliser un bilan lipidique ?

- A. S'ils ne se plaignent de rien, on attends
- B. Tous les ans ou tous les 3 à 5 ans
- C. Quand ils le demandent
- D. Quand ils ont des facteurs de risque déjà présents
- E. Quand ils sont en Soins Intensifs ...
- F. Cela dépend du contexte clinique : dépistage, suivi de TRT, etc.

Mr T, 58 ans

À propos des patients, quand faut-il réaliser un bilan lipidique ?

~~A. S'ils ne se plaignent de rien, on attends~~

~~B. Tous les ans ou tous les 3 à 5 ans~~

~~C. Quand ils le demandent~~

D. Quand ils ont des facteurs de risque déjà présents

~~E. Quand ils sont en Soins Intensifs ...~~

F. Cela dépend du contexte clinique : dépistage, suivi de TRT, etc.

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Quand le cholestérol vous sort par les yeux ...



Xanthélasmas (du grec *xantho* = jaune)

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Mr T, 58 ans

Et que comporte ce bilan ?

- A. Cholestérol Total, Triglycérides
- B. EAL (le biologiste sait ce que c'est)
- C. Glycémie
- D. NFS + Plaquettes + VS
- E. Créatinine et DFG
- F. Enzymologie : ASAT, ALAT, GGT, CPK

EAL : Exploration d'une Anomalie Lipidique

NFS : Numération Formule Sanguine

VS : Vitesse de sédimentation

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

CPK : Créatine Phospho Kinase

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Mr T, 58 ans

Et que comporte ce bilan ?

~~A. Cholestérol Total, Triglycérides~~

B. EAL (le biologiste sait ce que c'est)

C. Glycémie

~~D. NFS + Plaquettes + VS~~

E. Créatinine et DFG

F. Enzymologie : ASAT, ALAT, GGT, CPK

EAL : Exploration d'une Anomalie Lipidique

NFS : Numération Formule Sanguine

VS : Vitesse de sédimentation

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

CPK : Créatine Phospho Kinase

Indications du bilan lipidique

Homme à partir de 40 ans

Femme à partir de 50 ans ou après la ménopause

Prescription d'une contraception hormonale oestroprogestative

Patients avec une maladie cardio-vasculaire

Patients avec une maladie rénale chronique (DFG < 60 ml/min)

Patients avec une maladie inflammatoire chronique

Patients sous thérapeutiques perturbant le métabolisme lipidique

ATCD familial de MCV précoce

ATCD familial de dyslipidémie

Patients avec facteurs de risque :

HTA, Diabète, Tabagisme

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

MCV : Maladie Cardio-Vasculaire

Le bilan lipidique de base

Le Calcul du Cholestérol LDL

Cholestérol LDL =

Cholestérol Total - Cholestérol HDL - Triglycérides / 5.

Valide uniquement si TG < 4 g/l

(au-delà : DOSAGE du C. LDL)

Nouvelle équation :

$$\begin{aligned} \text{C-LDL} = & (\text{CT} / 0,948) - (\text{C-HDL} / 0,971) \\ & - (\text{TG} / 8,56) + (\text{TG} \times \ll \text{non-C-HDL} \gg / 2140) - (\text{TG}^2 / 16100) \\ & - 9,44. \end{aligned}$$

Valable pour TG < 8 g/l

The image shows a digital calculator interface for LDL Cholesterol. The title is 'LDL Cholesterol (formule de Friedewald)'. It has three input fields: 'Cholestérol Total' with a value of 2,88 g/l, 'HDL Cholestérol' with a value of 0,41 g/l, and 'Triglycérides' with a value of 1,90 g/l. Below these is a 'Calculer' button. The result is displayed as 'LDL Cholestérol : 2.09 g/l' and '5.40051 mmol/l'.

LDL Cholesterol (formule de Friedewald)	
Cholestérol Total :	2,88 g/l
HDL Cholestérol :	0,41 g/l
Triglycérides :	1,90 g/l
Calculer	
LDL Cholestérol :	
	2.09 g/l
	5.40051 mmol/l

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Bilan lipidique et cas particuliers

C. LDL dosé : en cas d'hypertriglycéridémies

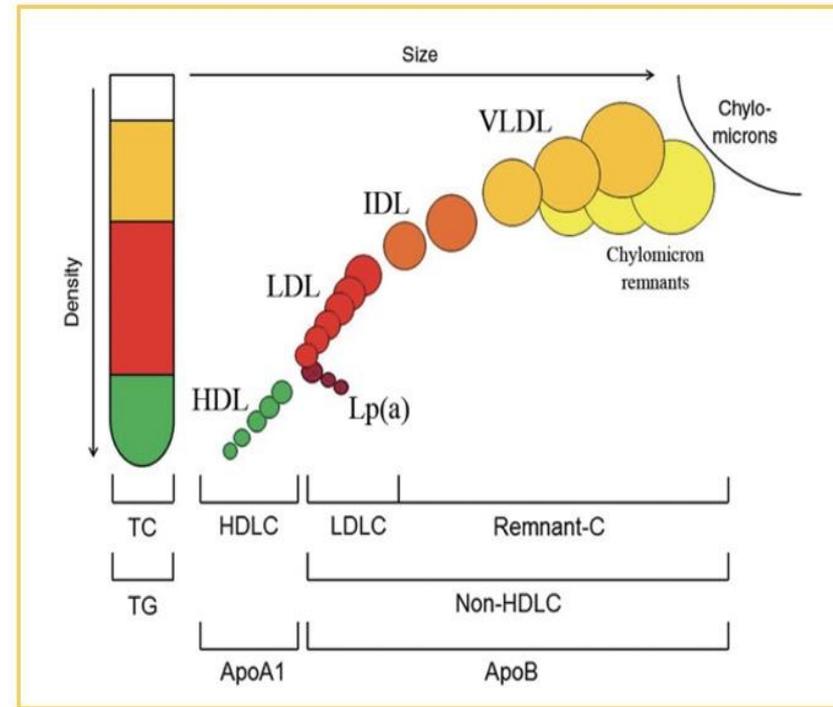
C. non HDL : en cas hypertriglycéridémies, diabète, obésité

Prend en compte : LDL, IDL, VLDL, Chylomicrons et remnants

Apo B : en cas hypertriglycéridémies, diabète, obésité, syndrome métabolique
= nombre de particules athérogènes

LP (a) : Une fois ?

Patients avec antécédents CV précoces



Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Bilan lipidique et cas particuliers

Penser aux causes secondaires !

Hypothyroïdie : TSH

Syndrome néphrotique : protéinurie

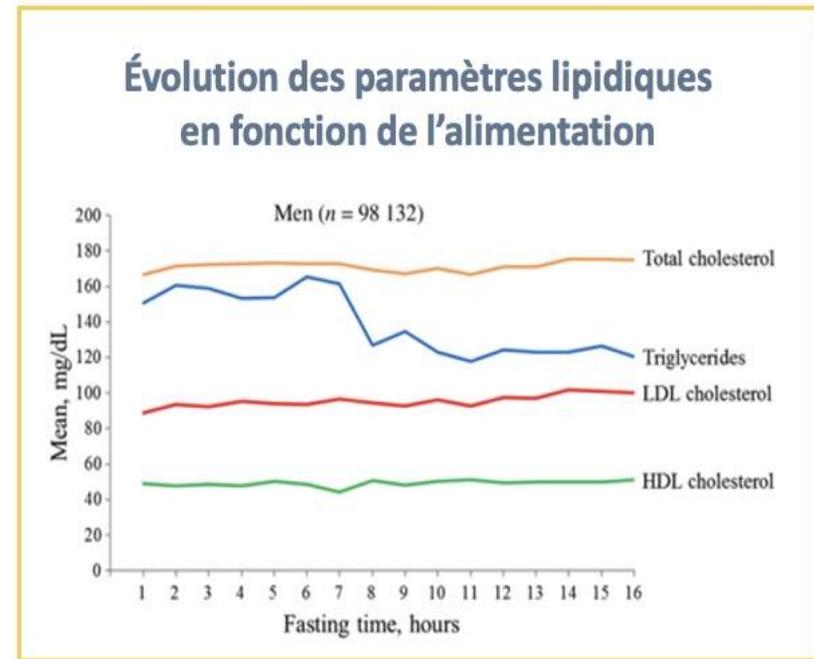
Insuffisance rénale : créatinine, DFG

Cholestase : bilan hépatique

À jeun ?

Habituellement réalisé à jeun

Tolérable sans jeune



TSH : Thyroid Stimulating Hormone
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Bilan lipidique en résumé

Bilan standard	Cas particuliers
<ul style="list-style-type: none">■ Cholestérol total → Toujours réalisé■ Cholestérol HDL → Toujours réalisé■ Cholestérol LDL → Toujours réalisé■ Triglycérides (TG) → Recommandé en routine■ (En pratique en France : EAL)	<ul style="list-style-type: none">■ Cholestérol Non-HDL → Recommandé chez les patients avec des niveaux élevés de TG, diabétiques, obèses ou avec des taux très bas de Cholestérol LDL■ Apo B → Recommandé chez les patients avec des niveaux élevés de TG, diabétiques, obèses, avec syndrome métabolique ou avec des taux très bas de Cholestérol LDL
Lp (a)	<ul style="list-style-type: none">→ Devrait être dosée au moins une fois au cours de la vie chez chaque patient adulte pour identifier les patients avec un taux LP(a) > 1,8 g/L (> 430 nmol/L) ayant un risque de MCV équivalent au risque associé à l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote→ Devrait être dosée chez les patients avec ATCD familial de maladie CV précoce

TG : Triglycérides

EAL : Exploration d'une Anomalie Lipidique

MCV : Maladie Cardio-Vasculaire

Mr T, 58 ans

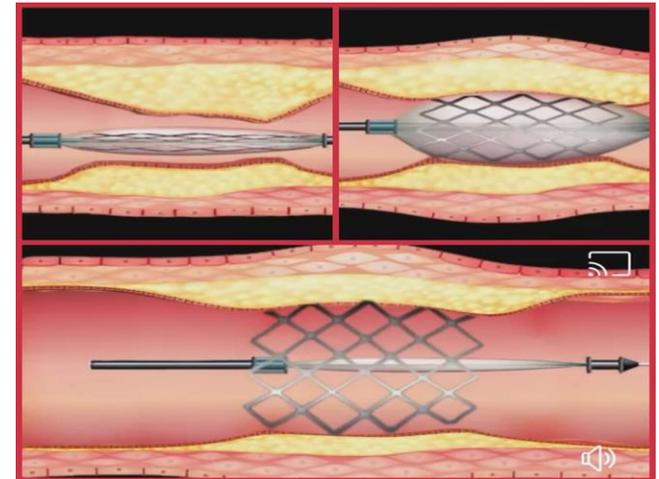
a été traité par angioplastie coronaire précoce avec 2 « stents » actifs.

Par ailleurs :

- Fraction Éjection du Ventricule Gauche J 5 : 42%, akinésie apicale.
- Évolution simple :
ni de récurrence d'angor, ni de trouble du rythme ventriculaire,
ni de décompensation cardiaque.

• Traitement de sortie :

- Aspirine (PROTECT[®] 100 mg) : 1 cp/j
- Ticagrelor (BRILIQUE[®] 90 mg) : 2 cp/j
- Bisoprolol (CARDENSIEL 10 mg) : 1 cp/j
- Ramipril (TRIA TEC[®] 10 mg) : 1 cp/j
- Atorvastatine (TAHOR[®] 80 mg) : 1 cp/j



À côté de l'interventionnel, le traitement « BASIC » à toujours toute sa place

Mr T, 58 ans

Quel est le taux de Cholestérol LDL souhaitable pour ce patient en prévention secondaire ?

- A. < 1 g/l
- B. < 0,7 g/l
- C. < 0,55 g/l
- D. < 0,4 g/l
- E. Je ne sais pas
- F. Je m'en fiche ; l'important est que le patient ait une statine

Mr T, 58 ans

Quel est le taux de Cholestérol LDL souhaitable pour ce patient en prévention secondaire ?

~~A. < 1 g/l~~

~~B. $< 0,7$ g/l~~

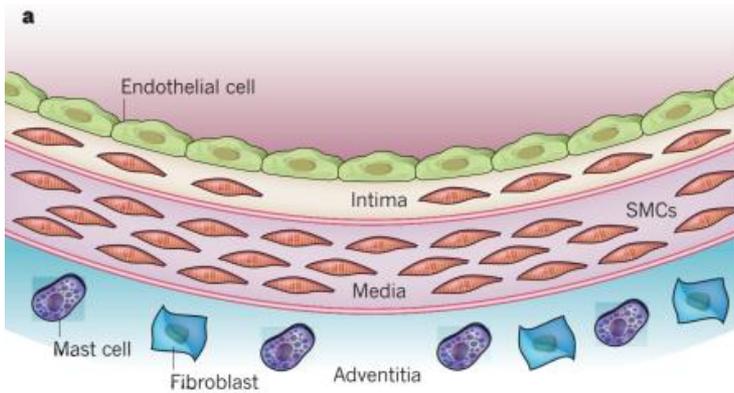
C. $< 0,55$ g/l

~~D. $< 0,4$ g/l~~

E. Je ne sais pas

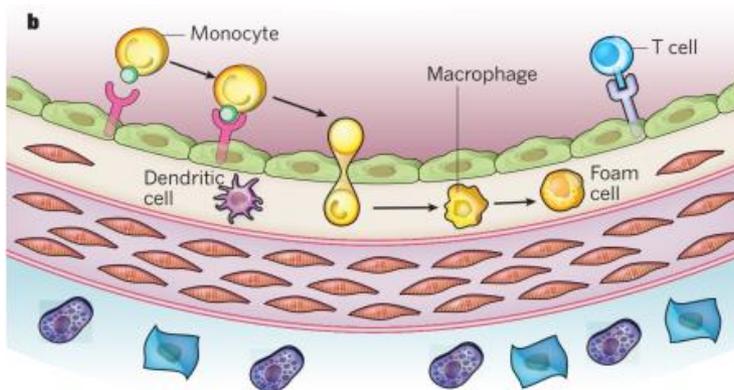
F. Je m'en fiche ; l'important est que le patient ait une statine !

Développement des lésions d'athérosclérose



Paroi normale avec 3 couches :

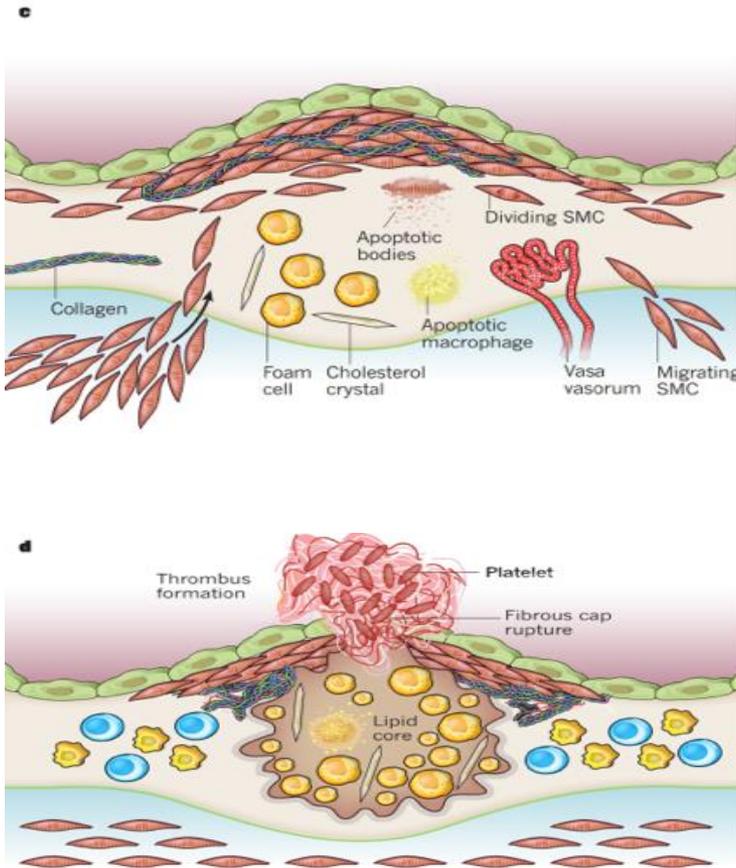
- 1) Interne l'Intima comprenant 1 couche de cellules endothéliales en contact avec le sang, placé sur une membrane basale
- 2) Couche médiane, la Media formée de SMC dans une matrice extra cellulaire
- 3) Couche externe l'adventice qui contient des mastocytes, des fibroblastes, des terminaisons nerveuses et des microvaisseaux



Premières étapes :

- **Passage de LDL dans l'intima** lié au gradient de pression entre la lumière artérielle et l'adventice
- Les LDL oxydés activent des molécules d'adhésion qui attirent les lymphocytes
- Adhésions de monocytes sur l'endothélium activé, passage dans l'intima par diapédèse et maturation en **macrophages** qui phagocytent les lipides formant des **cellules spumeuses**

Développement des lésions d'athérosclérose



- **Progression des lésions** avec migration des SMC de la media vers l'intima, prolifération des SMC résidentes et synthèse accrue de MEC (collagène, élastine, protéoglycanes) qui constituent la chape fibreuse qui recouvre la plaque
- **Mort par apoptose de macrophages** et SMC, les lipides relargués par ces cellules ne sont pas suffisamment épurés (efferocytose) et s'accumulent dans la région centrale formant le cœur lipidique ou nécrotique
- **Prolifération de micro-vaisseaux.** Ces plaques peuvent entraîner une sténose hémodynamiquement significative
- **Rupture de plaque** pouvant initier la formation d'un **thrombus** par contact entre les facteurs de coagulation du sang et le facteur tissulaire présent dans la plaque
- **Le thrombus peut occlure l'artère** au niveau de la plaque ou migrer et entraîner une occlusion en distalité
- Les cellules de **l'inflammation** peuvent favoriser la rupture de plaque en synthétisant des enzymes collagénolytiques et des cytokines qui entraînent la mort des SMC

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

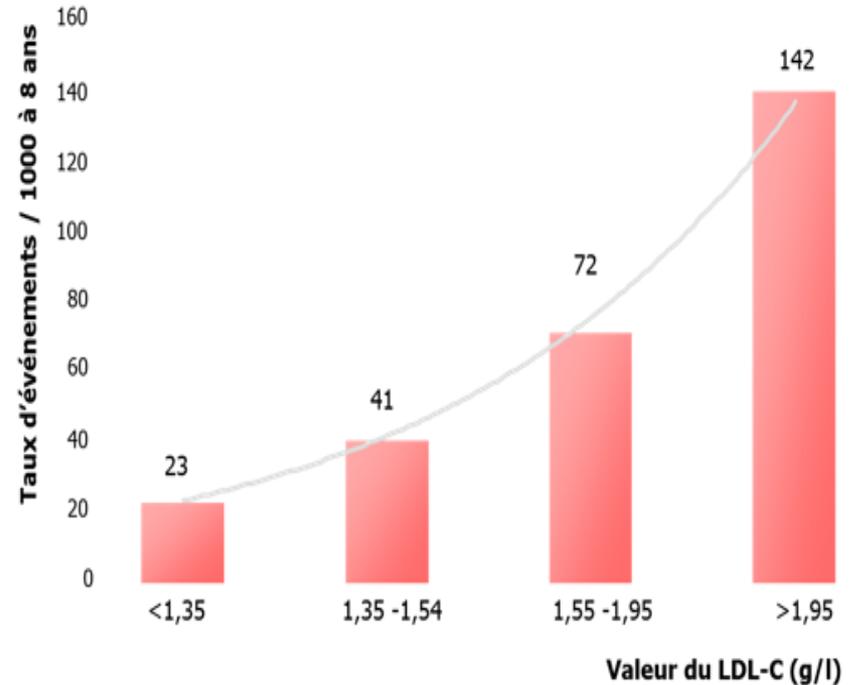
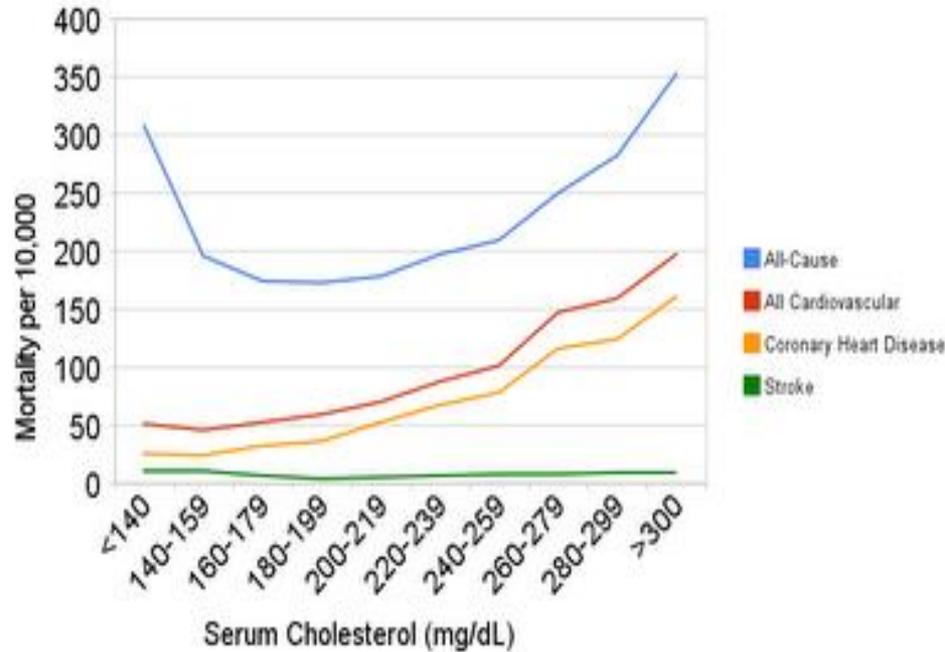
Facteurs de risque d'infarctus du myocarde

Facteur de Risque	% observé	% de Cas	OR (IC 99 %) ajusté pour âge, sexe, tabac	OR (IC 99 %) ajusté pour tout
Apo B /Apo A-1 (5 vs 1)	20,0	33,5	3,87 (3,39 – 4,42)	3,25 (2,81 - 3,76)
Tabagisme en cours	26,8	45,2	2,95 (2,72 – 3,20)	2,87 (2,58 - 3,19)
Diabète	7,5	18,4	3,08 (2,77 – 3,42)	2,37 (2,07 - 2,71)
Hypertension	21,9	39,0	2,48 (2,30 – 2,68)	1,91 (1,74 - 2,10)
Obésité abdominale (3 vs 1)	33,3	46,3	2,22 (2,03 – 2,42)	1,62 (1,45 - 1,80)
Facteurs Psychosociaux	-	-	2,51 (2,15 – 2,93)	2,67 (2,21 - 3,22)
Consommation de fruits et légumes chaque jour	42,4	35,8	0,70 (0,64 – 0,77)	0,70 (0,62 - 0,79)
Activité physique	19,3	14,3	0,72 (0,65 – 0,79)	0,86 (0,76 - 0,97)
Consommation d' alcool	24,5	24,0	0,79 (0,73 – 0,86)	0,91 (0,82 - 1,02)

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Cholestérol LDL et risque IDM / décès

MRFIT: Mortality in 350,977 men aged 35-57

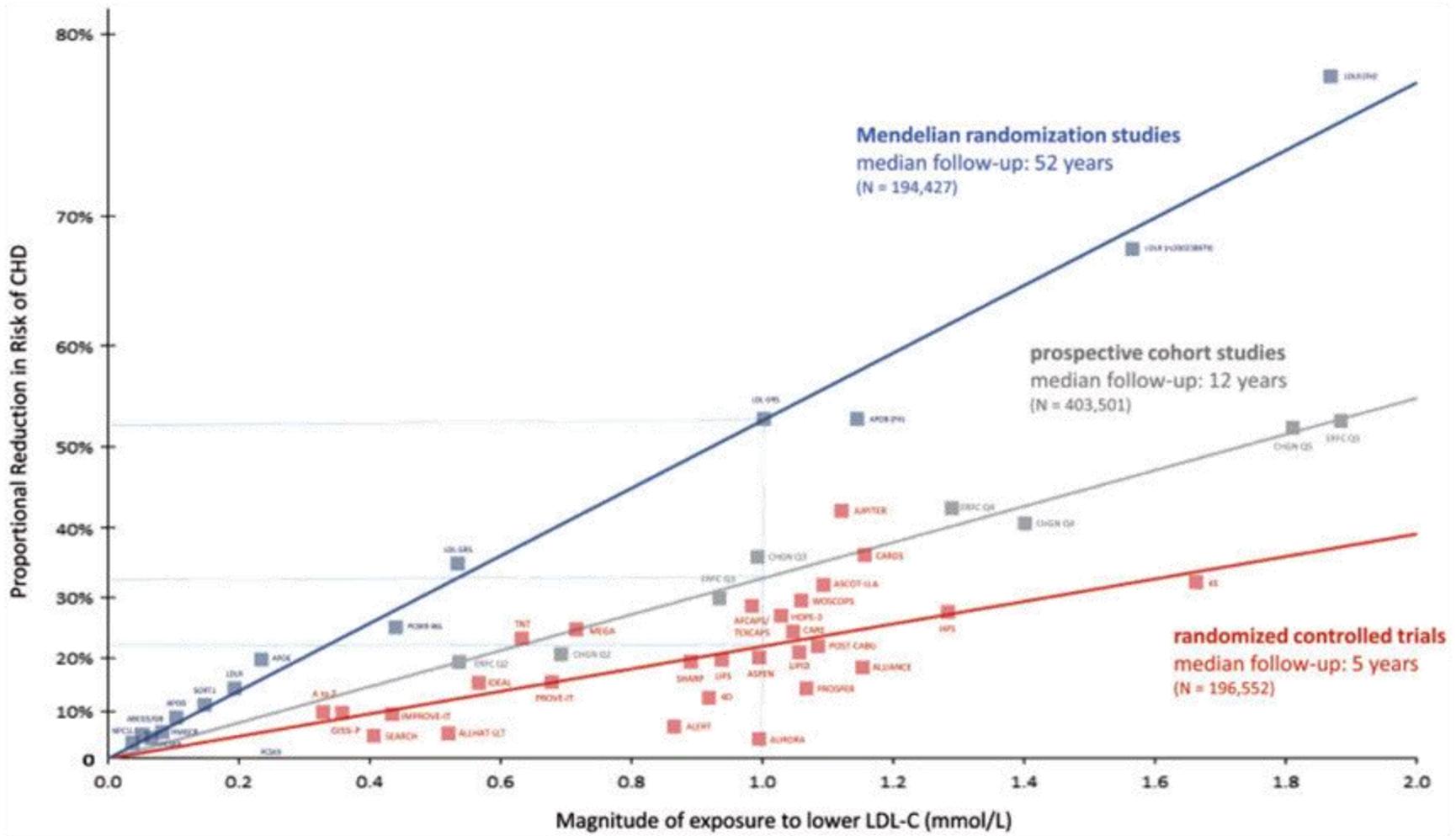


D'après STAMLER J. et al. JAMA, 1986
Eur Heart J, 1998

D'après ASSMANN G.. et al.

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

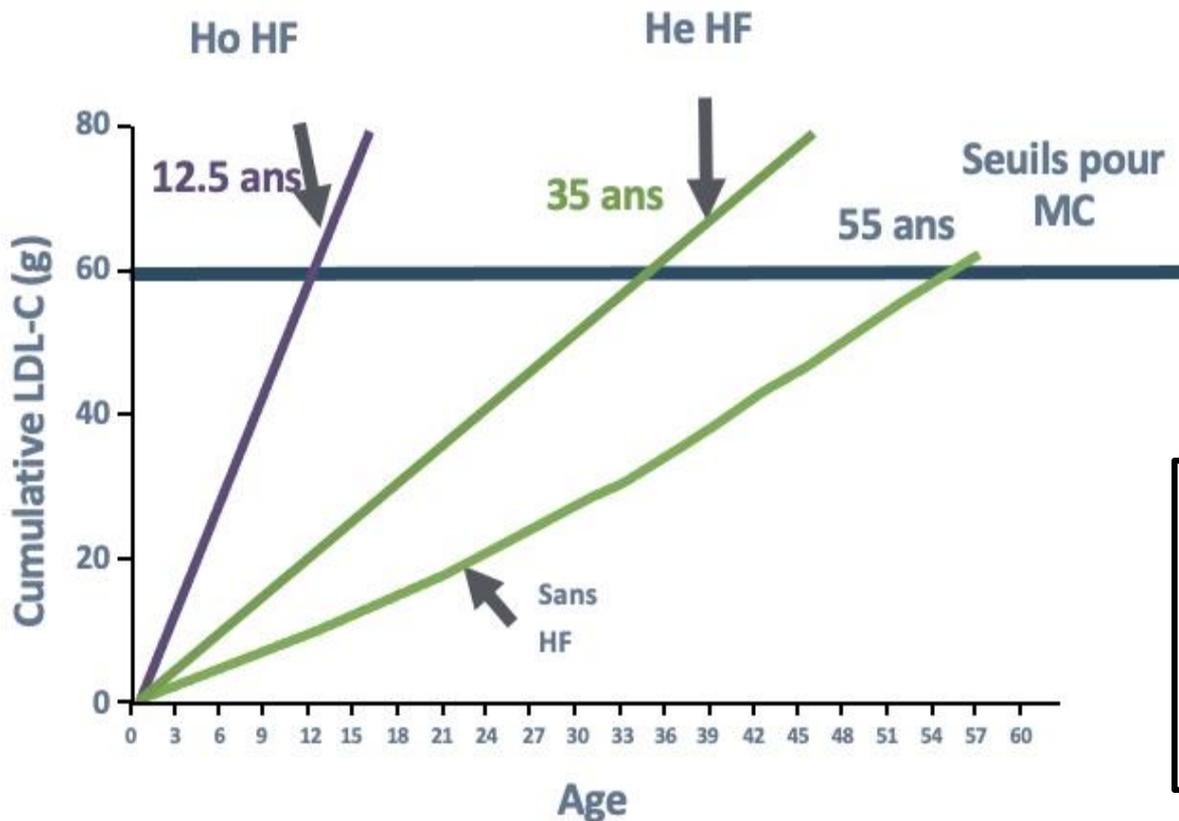
Lien causal entre LDL et athérosclérose



D'après FERENC A. et al. Eur Heart J, 2017

Survenue des maladies coronariennes

Les seuils de C. LDL sont atteints très tôt chez les patients avec Hypercholestérolémie Familiale : HF



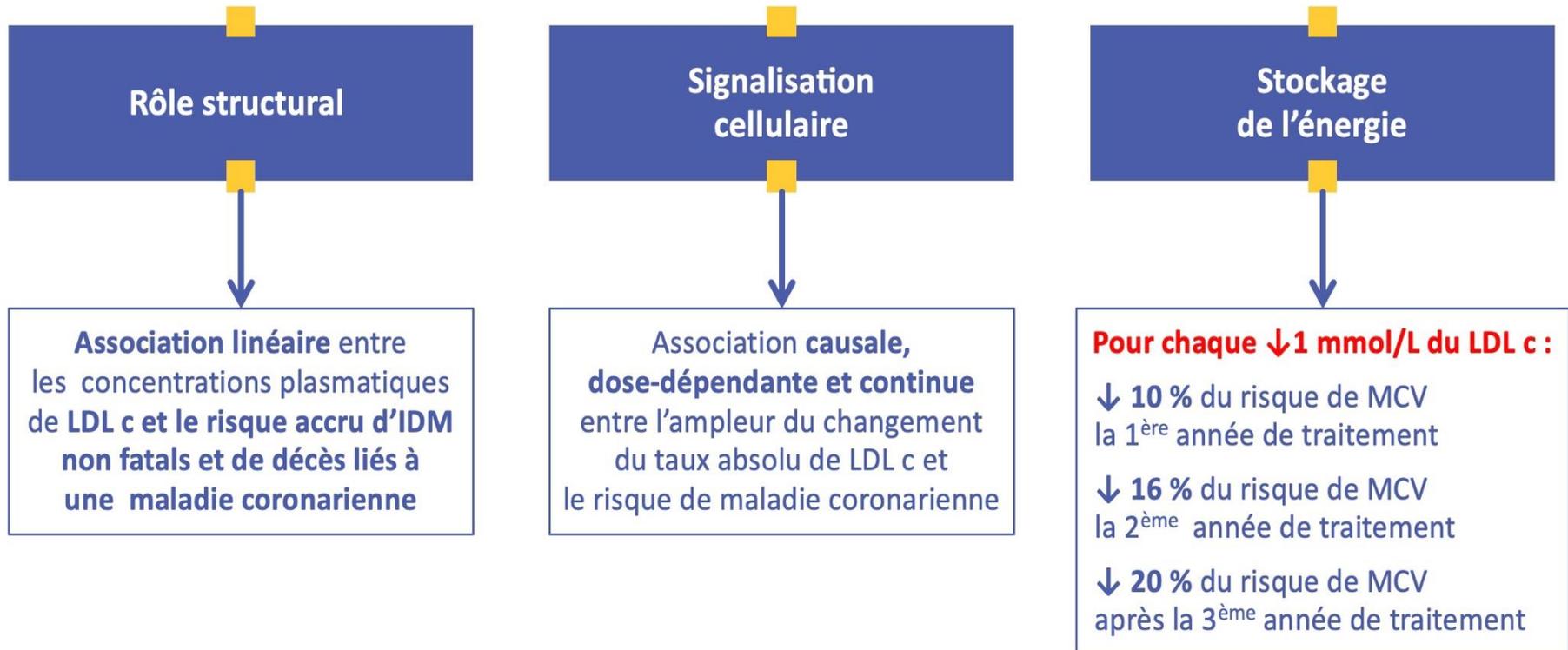
Seuil pour maladie coronarienne atteint à :

- Avant 40 ans pour He HF
- Avant 20 ans pour Ho HF
- > 60 ans chez individus sains

HF : Hypercholestérolémie Familiale
He HF : HF Hétérozygote
Ho HF : HF Homozygote
MC : Maladie Coronarienne

Cholestérol LDL et athérosclérose

De larges preuves de son effet à fois causal et cumulatif sur le risque de maladies cardio-vasculaires



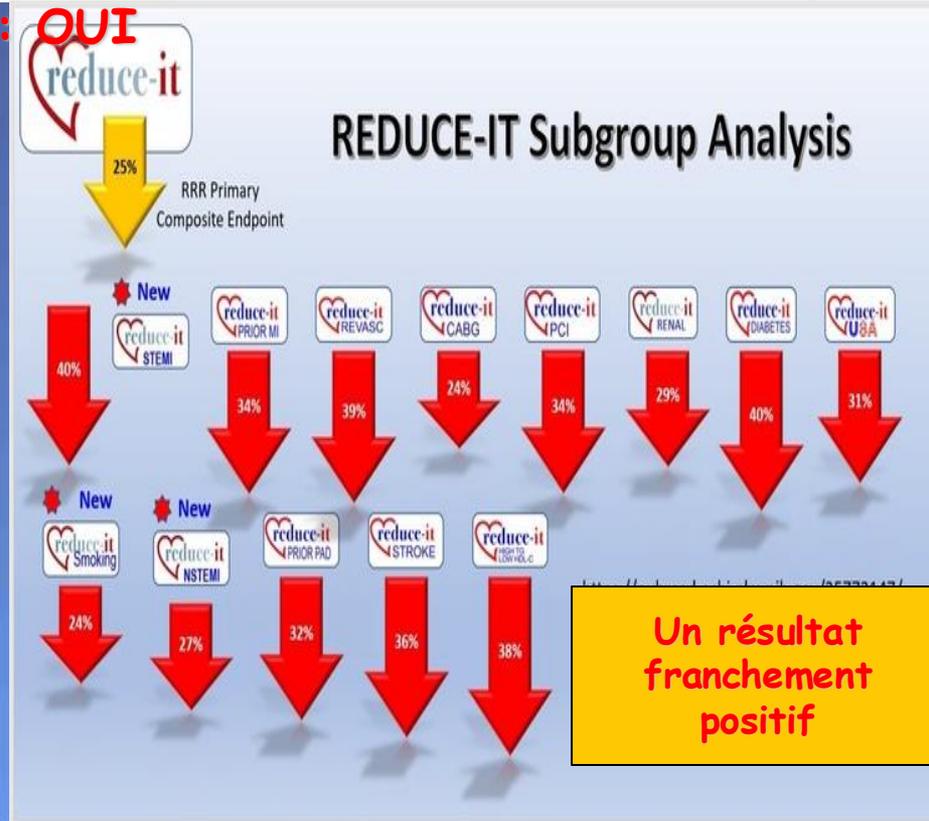
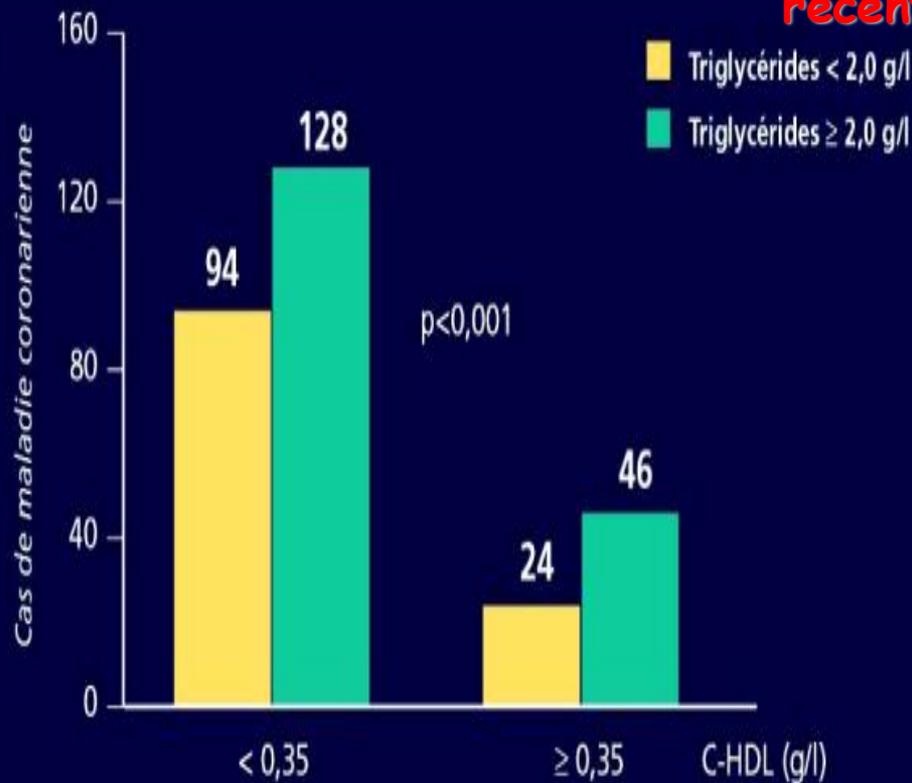
Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Les Triglycérides sont ils impliqués ?

L'élévation des triglycérides est-elle un Facteur de Risque indépendant ?

Pour l'épidémiologie classique : **NON**

Pour un essai clinique **OUI**



D'après ASSMANN G. et al. : PROCAM study :
Am J Cardiol : 1988 ; 70 : 733 -737

D'après REDUCE-IT investigators : Benefits of isacopent ethyl for enhancing residual cardiovascular risk reduction. A revue of key finding from REDUCE IT : pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35773147

Le risque lié aux Triglycérides

Les hypertriglycéridémies sont considérées comme "non athérogènes"

Leur élévation pose problème dans **2 situations** :

- **TG > 4 g/l** : Risque de **PANCRÉATITE AIGUE**
(Risque très important si > 10 g/l)
- **Cholestérol HDL < 0,35 g/l** : **Élévation du Risque Cardio-Vasculaire.**

La valeur souhaitable est < 2g/l.

La cause majeure d'élévation reste la consommation d'**ALCOOL** ...!

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Paramètres lipidiques en France

Près de un adulte sur 5 a un C. LDL > 1,6 g/l (Étude ESTEBAN 2015)

Population générale 18-74 ans (N = 2074)	
Cholestérol total, moyenne (g/L)	2,10
Cholestérol LDL, moyenne (g/L)	1,30
Cholestérol LDL > 1,6 g/L (% de patients)	19,3 %
Cholestérol LDL > 1,9 g/L (% de patients)	6,0 %
HDL bas* (% de patients)	14,9 %
HDL ≥ 0,60 g/L (% de patients)	43,6 %
Triglycérides ≥ 2,0 g/L	6,0 %

■ La proportion d'adultes avec un C. LDL > 1,6 g/L et > 1,9 g/L (respectivement 29,1 % et 10,3 %) augmentait avec l'âge jusqu'à 45-54 ans puis se stabilisait

C. HDL bas : < 0,40 g/L pour les hommes et < 0,50 g/L pour les femmes.

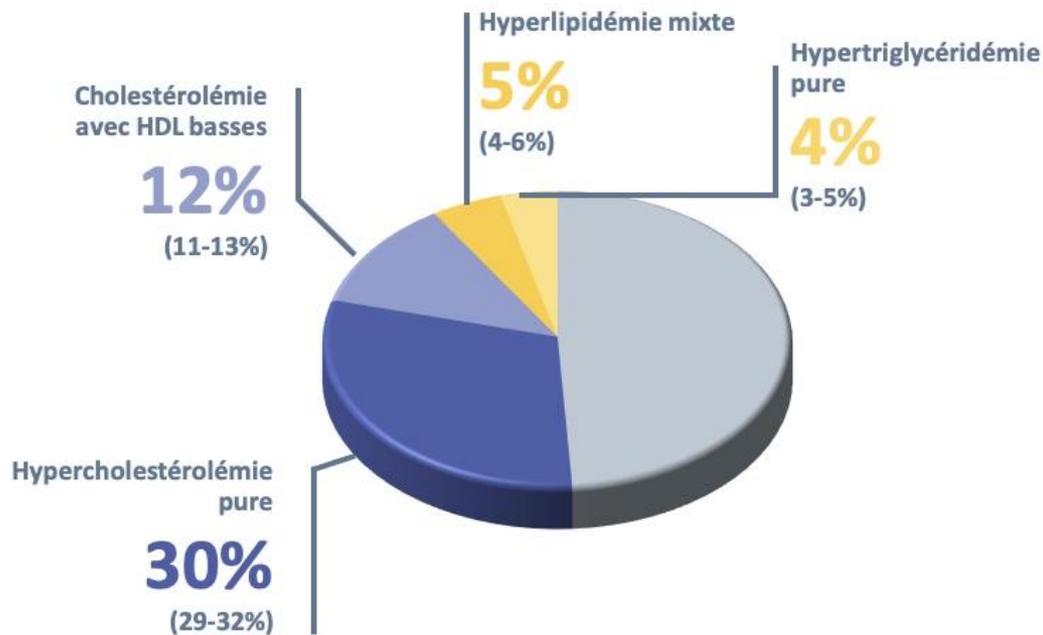
Entre 2006 et 2015, la cholestérolémie LDL moyenne et la proportion d'adultes avec un C. LDL élevé (> 1,6 g/L et > 1,9 g/L) sont restées stables en France.

Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires : Dyslipidémies

Prévalence des dyslipidémies en France

Étude MONICA 2005

Prévalence standardisée
pour l'âge et le sexe



Classification internationale (Fredrickson) Type	Lipoprotéines élevées	Principaux lipides augmentés
Hypertriglycéridémie (I)	Chylomicrons	Triglycérides
Hypercholestérolémie (IIa)	LDL	Cholestérol
Hyperlipidémie mixte (IIb)	LDL, VLDL	Cholestérol
Hypertriglycéridémie (III)	Remnants de chylomicrons, IDL	Triglycérides, Cholestérol
Hypertriglycéridémie (IV)	VLDL	Triglycérides
Hypertriglycéridémie (V)	Chylomicrons, VLDL	Triglycérides

LDL : Lipoprotéines de basse densité

HDL : Lipoprotéines de haute densité

IDL : Lipoprotéine de densité intermédiaire

VLDL : Lipoprotéine de très basse densité

D'après FERRIERES J. et al. Prévalence des différentes dyslipidémies en France : Réalités cardiologiques : Février 2018

D'après BUCKERT E. et al. : Physiologie du métabolisme des lipoprotéines / Médecine des maladies métaboliques :

Que retenir sur le Cholestérol LDL :

Le Cholestérol LDL circulant est la principale cause de l'athérosclérose
Le lien est causal.

La concentration du C. LDL circulant et la durée d'exposition des parois artérielles au C. LDL circulant sont proportionnelles au risque de complications cliniques de l'athérosclérose (effet cumulatif).

Le C. LDL est actuellement le seul paramètre lipidique cible ayant un niveau de preuve très élevé en prévention des maladies cardio-vasculaires.

MERCI !

Pour votre attention

Hôpitaux
Universitaires
de Marseille

ap.
hm

jeanfrancois.renucci@ap-hm.fr

@JF_Renucci

