

pharmActuel

CAHIER SCIENTIFIQUE À THÈMES

2025
N° 02

Athérosclérose

Hypercholestérolémie

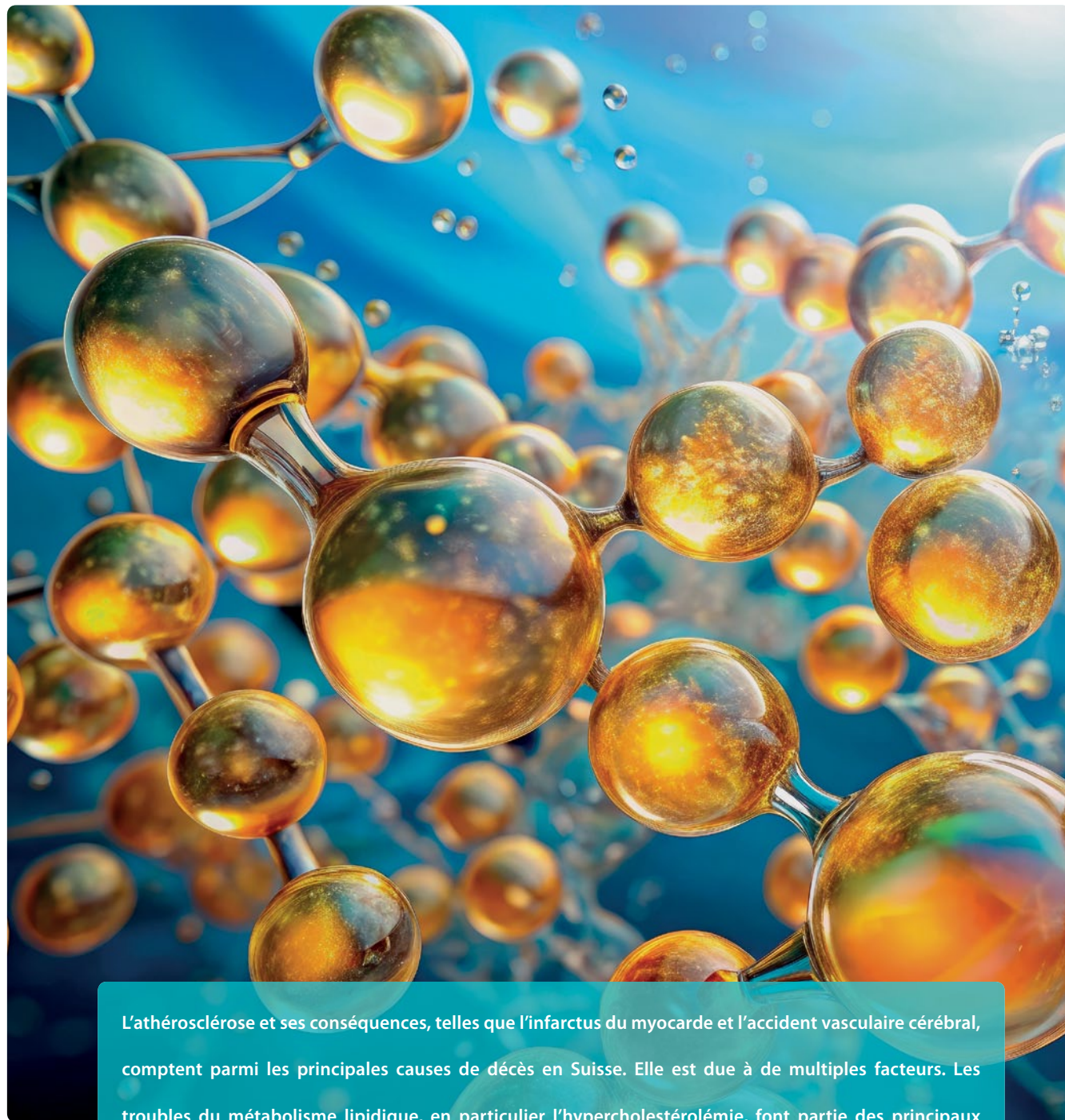
Risque cardiovasculaire global individuel

Mesures générales (action sur le mode de vie)

Statines

MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Tableaux cliniques, étiologies, évaluation des risques et options thérapeutiques



L'athérosclérose et ses conséquences, telles que l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral, comptent parmi les principales causes de décès en Suisse. Elle est due à de multiples facteurs. Les troubles du métabolisme lipidique, en particulier l'hypercholestérolémie, font partie des principaux facteurs de risque. Ce cahier thématique traite principalement des causes de dyslipidémie, de l'évaluation du risque et des options thérapeutiques. Dans ce contexte, les pharmacies d'officine ont à jouer un rôle central aussi bien dans la prévention que dans le conseil thérapeutique.

Sibylle Oesch-Storch, Dr phil. II, Moosseedorf

Table des matières

1	Troubles du métabolisme lipidique	5
1.1	Définition	5
1.2	Métabolisme lipidique	5
1.3	Causes et facteurs de risque	6
1.4	Présentation clinique	8
1.5	Évolution et pronostic	9
1.6	Évaluation des risques	10
2	Examens de laboratoire	12
3	Approches thérapeutiques non médicamenteuses et médicamenteuses	14
3.1	Objectifs thérapeutiques	15
3.2	Mesures générales (mesure ciblant le mode de vie)	16
3.3	Prévention primaire et secondaire	18
3.4	Statines	18
3.5	Résines échangeuses d'ions	22
3.6	Ézétimibe	23
3.7	Inhibiteurs de la PCSK9	23
3.8	Nouveaux hypolipémiants	24
3.9	Huile de poisson (acides gras oméga-3)	25
4	Cas cliniques particuliers	26
5	Références	28
6	Abréviations	30
7	Liens	31
8	Annexes	31
9	Contrôle des connaissances	32

Métabolisme lipidique

Ce cahier est un produit d'IFAK DATA SA. Il a été réalisé en collaboration avec le groupe d'auteur pharmActuel.

- *Auteure :*
Sibylle Oesch-Storch, Dr phil. II, Moosseedorf
- *Réviseur :*
Stephan Krähenbühl, Prof Dr med. et pharm.,
Pharmacologie & toxicologie cliniques,
Hôpitaux universitaires, 4031 Bâle

Ce cahier est conforme à l'état des connaissances en novembre 2024. Les informations ont toutes été rigoureusement contrôlées mais sont publiées avec les réserves d'usage.

Pour faciliter la lisibilité du texte, nous avons privilégié soit le genre masculin, soit le genre féminin. Dans chaque cas, on entend les deux genres.



Partie intégrante du programme annuel de formation de pharmActuel au prix de CHF 350.- hors TVA.

6 parutions par an.

Accrédité pour la formation postgrade et continue en pharmacie d'officine FPH (rôle 1 ; expert pharmaceutique) et pour la formation continue pour le certificat de formation complémentaire FPH Anamnèse en soins primaires.

Accrédité pour la formation continue en pharmacie hospitalière et pour le certificat de formation complémentaire FPH en pharmacie clinique.

1 Troubles du métabolisme lipidique

En Suisse comme dans le reste du monde, les maladies cardiovasculaires sont l’une des principales causes de mortalité aussi bien chez la femme que chez l’homme.

Les événements cardiovasculaires secondaires à une athérosclérose, tels que les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, sont une cause fréquente de consultations médicales et d’hospitalisations ainsi que d’invalidité précoce en cas d’AVC.

Il a été montré que l’élévation des taux sériques de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL-C) est le principal facteur de risque d’athérosclérose ainsi que de morbi-mortalité cardiovasculaire.

D’après des données d’études (DETECT Study), on estime p.ex. que plus de 11% de la population allemande a une dyslipidémie nécessitant un traitement mais que le diagnostic n’est posé que dans environ la moitié des cas. Un cinquième des patients diagnostiqués ont été traités et près de 40% ont atteint leurs valeurs cibles. Les causes de l’athérosclérose, qui sont en majorité connues, peuvent, du moins en partie, être prévenues, et influencées favorablement avant ou après un événement. La prévention des maladies et des événements liés à l’athérosclérose est essentielle. Elle implique d’une part un mode de vie sain pour réduire/exclure les facteurs de risque connus, à savoir ne pas fumer, avoir une alimentation équilibrée, éviter le surpoids/l’obésité, avoir une activité physique suffisante et réduire l’apport en lipides. D’autre part, les personnes à haut risque doivent être dépistées dans la population générale afin de prévenir le développement de maladies cardiovasculaires manifestes par des interventions précoces [1-4].

1.1 Définition

La dyslipidémie est un trouble du métabolisme lipidique se traduisant par une élévation du taux plasmatique de cholestérol – principalement du taux de cholestérol LDL (*low density lipoprotein*) – et/ou des triglycérides, et/ou par une baisse du taux de cholestérol HDL (*high density lipoprotein*). On distingue en fait deux types de troubles du métabolisme lipidique – l’hyperlipidémie et la dyslipidémie. Dans l’hyperlipidémie, on observe une augmentation de certains ou de l’ensemble des taux sériques de lipides, tandis que dans la dyslipidémie, il y a une perturbation des rapports entre les lipides circulants libres et les différents types de lipoprotéines. Ces deux formes cohabitent souvent chez un même pa-

Tableau 1 : Classification succincte des dyslipidémies d’après Fredrickson [4, 7, 8]

Dyslipidémie	Cholestérol total	Triglycérides	LDL-C	HDL-C
Hypercholestérolémie à LDL	Élevé	-	Élevé	-
Hypertriglycéridémie	Élevé	Élevés	-	Abaissé
Hyperlipidémie mixte	Élevé	Élevés	Élevé	Abaissé

tient. La distinction diagnostique entre les deux formes n’a guère de pertinence thérapeutique, le traitement étant le même. Du point de vue de la médecine préventive, une hyperlipidémie ou une dyslipidémie est synonyme d’un dépassement des valeurs cibles fondées sur le risque, se référant au cholestérol LDL dans les directives.

Traditionnellement, une dyslipidémie est classée selon Fredrickson en fonction des profils de lipoprotéines obtenus par électrophorèse et subdivisée en 5 phénotypes. Une représentation simplifiée selon la classification de Fredrickson distingue trois types de dyslipidémies en fonction des taux de lipides plasmatiques (tabl. 1):

- hypercholestérolémie isolée (ou hypercholestérolémie pure) avec des taux de LDL-C supérieurs aux seuils indicatifs – conformément au niveau de risque – recommandés dans les directives;
- hypertriglycéridémie isolée;
- hyperlipidémie mixte, caractérisée par une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides [4-8].

1.2 Métabolisme lipidique

Parmi les lipides et les substances apparentées – omniprésents dans l’organisme humain – on compte le cholestérol – un des composants des membranes cellulaires et un précurseur des acides biliaires, des hormones stéroïdes et de la vitamine D – et les triglycérides, une source d’énergie existant sous forme circulante et permettant une libération d’énergie immédiate et sous forme de réserve dans le tissu adipeux. Les lipides, non solubles dans le sang (un milieu aqueux), sont transportés par les lipoprotéines. La régulation du métabolisme lipidique et lipoprotéique est très complexe. La fonction fondamentale des lipoprotéines est le transport des lipides de leur site d’absorption ou de synthèse vers leur site d’utilisation. On distingue par principe trois voies de transport: la voie entéro-hépatique (les chylomicrons transportent les lipides exogènes absorbés par l’intestin dans le foie), la voie de transport des lipides hépatiques vers les tissus périphériques (voie d’apport, centrifuge, assurée par les VLDL, IDL et LDL) et la voie de retour où les HDL transportent le cho-

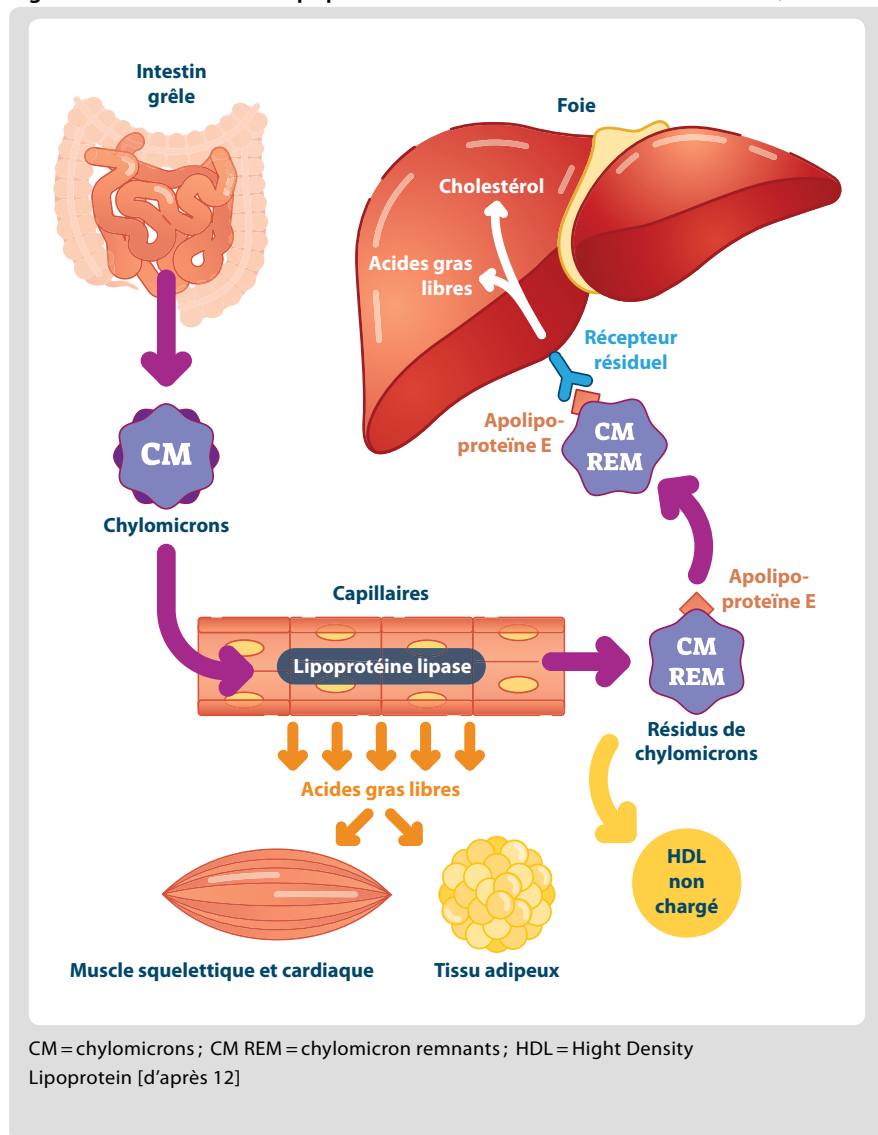
Les événements cardiovasculaires sont des causes fréquentes d’hospitalisations et d’interventions chirurgicales

Source : Gorodenkoff/stock.adobe.com



6 Fig. 1 : Métabolisme des lipoprotéines

Source : VectorMine (AdobeStock)



lestérol des tissus périphériques vers le foie en vue de son excrétion biliaire (fig. 1).

Les lipoprotéines sont composées de cholestérol estérifié et non estérifié, de triglycérides, de phospholipides et de composants protéiques, appelés apolipoprotéines. La proportion de cholestérol, de triglycérides et de protéines varie selon le type de lipoprotéine. Les lipoprotéines se présentent sous forme de sphères avec un noyau non polaire composé d'esters de cholestérol et de triglycérides et une enveloppe polaire orientée en contact avec le milieu aqueux du sang, composée de protéines, de phospholipides et de groupes hydroxy de cholestérol non estérifié. Les lipoprotéines sont classées selon leur densité et leur comportement lors de l'ultracentrifugation ou de l'électropho-

re (chylomicrons < VLDL (*very low density lipoprotein*) < IDL (*intermediate density protein*) < LDL (*low density lipoprotein*) < HDL (*high density lipoprotein*), voir encadré 1).

La majeure partie du cholestérol est produite par l'organisme humain lui-même (env. 1 à 2 g/j), seul 0,1 à 0,3 g environ provenant quotidiennement de l'alimentation. Le cholestérol est synthétisé par toutes les cellules, mais surtout dans les hépatocytes, où il forme des VLDL avec les triglycérides, les phospholipides et l'apolipoprotéine B (ApoB) ou est utilisé pour la synthèse des acides biliaires. Le cholestérol excédentaire est principalement transporté vers le foie sous forme de LDL-C ou de HDL-C et absorbé par les hépatocytes, qui l'utilisent pour la synthèse

des acides biliaires et la production de VLDL ou l'éliminent tel quel par la bile dans l'intestin. 25 à 40 % du cholestérol circulent librement dans le plasma, mais la majeure partie est liée aux acides gras insaturés sous forme estérifiée. Ensemble, ces deux formes constituent le cholestérol total (CT) [6, 10-12, 72].

1.3 Causes et facteurs de risque

Selon leur étiologie, les troubles du métabolisme lipidique sont classés en dyslipidémies primitives d'origine génétique et en formes secondaires dues à des maladies sous-jacentes, à un mode de vie délétère pour la santé et à des traitements médicamenteux. Les dyslipidémies sont souvent d'origine héréditaire. Outre la prédisposition génétique, les causes les plus fréquentes de dyslipidémie sont une surconsommation d'alcool et un diabète (D) mal contrôlé. En outre, le risque de dyslipidémie augmente avec l'âge [4, 32].

Dyslipidémies primitives

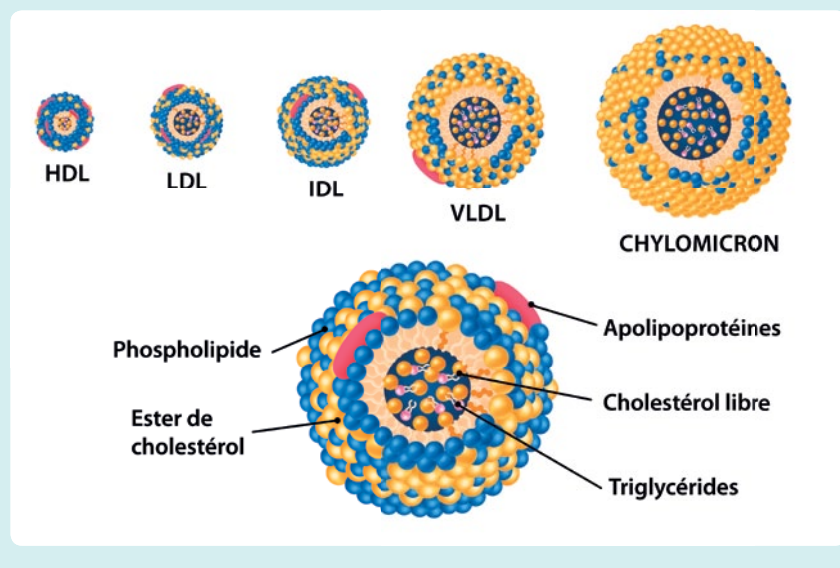
La dyslipidémie primitive est causée par des défauts ou des mutations d'apolipoprotéines, d'enzymes, de récepteurs et de protéines de transport.

L'hypercholestérolémie primaire congénitale ou familiale (HF) se caractérise par des troubles congénitaux de la métabolisation des LDL. Parmi les **dyslipidémies monogéniques**, l'**HF** est la forme la plus fréquente et un facteur de risque majeur d'événements cardiovasculaires. L'HF est un trouble congénital autosomique dominant du métabolisme lipidique et fait partie des maladies métaboliques héréditaires les plus fréquentes. En Suisse, elle touche près d'une personne sur 200 (formes hétérozygote et homozygote confondues). En cas d'atteinte d'un parent au premier degré, la probabilité de HF est de 50 % chez les proches. L'HF est associée au risque le plus élevé d'athérosclérose.

L'HF est divisée en une forme homozygote (allèles paternel et maternel atteints) et une forme hétérozygote (un seul des deux allèles atteint). Les mutations hétérozygotes du gène du récepteur LDL, de l'ApoB ou de la proprotéine convertase subtilisine/kexine (PCSK) 9 entraînent en général un doublement ou un triplement du taux de LDL-C et par conséquent une athérosclérose précoce. En l'absence de traitement, les taux de LDL-C sont en général supérieurs à 5 mmol/l et élevés dès l'enfance. Ces personnes ont un risque cardiovasculaire jusqu'à 20 fois supérieur. La cause la plus fréquente est une mutation dans un allèle du gène du récepteur LDL. En conséquence, 50 % des récepteurs LDL hépatiques sont a- ou dysfonctionnels. L'absorption des particules LDL à partir du plasma est réduite, entraînant une élé-

Encadré 1 : Lipoprotéines

- **Chylomicrons** : Ils sont formés dans les entérocytes, dans lesquels les acides gras libérés par les lipides alimentaires sont à nouveau estérifiés et assemblés en particules de lipoprotéines riches en triglycérides. Ils parviennent dans la circulation sanguine par la lymphe. La lipoprotéine lipase (LPL) située sur la membrane cellulaire endothéliale externe des capillaires des tissus extra-hépatiques libère des acides gras et du glycérol à partir des triglycérides. Les acides gras libérés sont principalement absorbés et utilisés par le cœur et les muscles pour stocker et produire de l'énergie. Après avoir libéré les triglycérides, les chylomicrons se transforment en résidus de chylomicrons qui sont absorbés par le foie. Les chylomicrons sont la principale forme de transport des triglycérides provenant de sources exogènes.
- **Cholestérol VLDL** : Les lipoprotéines contenant de l'ApoB sont synthétisées dans le foie sous forme de lipoprotéines de très faible densité riches en TG, puis sécrétées dans le plasma. Comme pour les chylomicrons, les TG des VLDL peuvent être hydrolysés par la LPL afin de fournir des acides gras comme source d'énergie, principalement dans le muscle cardiaque et le muscle squelettique.
- **Cholestérol LDL** : Les VLDL sont d'abord transformés en IDL, qui sont ensuite transformés en LDL par métabolisation supplémentaire des triglycérides. Les LDL ont une forte teneur en cholestérol et en esters de cholestérol. Une partie des LDL est absorbée par les cellules périphériques comme source de cholestérol. La plupart des particules de LDL sont absorbées par les hépatocytes et y sont transformées en VLDL.
- **Cholestérol HDL** : La principale fonction des lipoprotéines de haute densité (HDL) contenant de l'apolipoprotéine A1 est de transporter le cholestérol des tissus extra-hépatiques vers le foie (la voie de retour, transport inverse du cholestérol; RCT: *reverse cholesterol transport*). Les HDL sont synthétisées dans le foie et l'intestin. Le cholestérol libre est transféré via la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) sur les VLDL et les LDL, qui sont absorbés dans le foie par le récepteur LDL [9, 11, 13, 14, 72].



vation des taux plasmatiques de LDL. Dans la forme homozygote de l'HF, plus grave et très rare (prévalence d'environ 1:10⁶), les enfants sont porteurs de deux gènes mutés dont un transmis par la mère et un par le père. Dans ce cas, il y a une augmentation massive du taux de LDL-C (> 13mmol/l) dès l'enfance. En l'absence de traitement, la plupart des personnes concernées font un accident cardiovasculaire dès

l'âge de jeune adulte, avec des conséquences potentiellement sévères, voire létales.

Des examens cliniques et moléculaires permettent un diagnostic simple et fiable de l'HF. Pourtant, elle est sous-diagnostiquée et sous-traitée (< 10%). Dans la plupart des cas, l'HF n'est diagnostiquée qu'après un infarctus du myocarde survenu à un jeune âge ou en cas d'incidence familiale élevée d'infarctus du myo-

carde. Un diagnostic et un traitement précoces de l'HF ainsi qu'un dépistage des membres de la famille ont toute leur place en prévention des événements cardiovasculaires.

Dans le cas d'une **hypercholestérolémie polygénique**, la personne est porteuse de plusieurs polymorphismes génétiques. Il y a certes une prédisposition familiale, mais la transmission n'est pas autosomique dominante. Par rapport à la dyslipidémie monogénique, elle est la cause la plus fréquente d'hypercholestérolémie primaire [4, 6-8, 16-21].

Dyslipidémies secondaires

En pratique, les formes de dyslipidémies les plus fréquentes sont les formes secondaires ou acquises, dues entre autres à une mauvaise alimentation, à la tendance à la sédentarité, au tabagisme, à l'obésité, au diabète de type 2 (DT2) en particulier mal équilibré, à une insuffisance rénale chronique, à un syndrome néphrotique (atteinte glomérulaire), à un trouble de la cholestase, à une hypothyroïdie, à une grossesse, à la prise de certains médicaments (tabl. 3) et à une surconsommation d'alcool (tabl. 2) [5, 7, 8, 22, 23].

L'hypothyroïdie est souvent associée à une dyslipidémie, en particulier à une augmentation du taux de LDL-C. Le nombre et la fonction des récepteurs LDL à la surface des hépatocytes étant réduits, il en résulte une diminution de la métabolisation du LDL-C. En règle générale, la substitution de la thyroxine permet une normalisation rapide du taux de LDL-C. En conséquence, il faut rechercher une hypothyroïdie concomitante dans le cadre du diagnostic d'hypercholestérolémie. Une cholestase entraîne souvent une augmentation significative des taux de cholestérol. De même, des altérations du métabolisme lipidique peuvent être observées en cas de maladies rénales chroniques.

Les contraceptifs oraux peuvent avoir un effet délétère sur le métabolisme lipidique. La composante œstrogène entraîne une augmentation du HDL-C et une diminution du LDL-C, les progestatifs de synthèse atténuant cet effet. Les nouveaux contraceptifs micro-dosés ne semblent pas associés à une augmentation significative du risque de maladie cardiovasculaire. Les œstrogènes des contraceptifs oraux combinés peuvent toutefois entraîner une augmentation du taux de triglycérides, les patchs transdermiques et l'anneau vaginal Nuvaring® ayant un effet moindre. Les préparations pour thérapie hormonale substitutive ont également des effets sur le profil lipidique sérique. La substitution percutanée d'œstradiol a permis une diminution à long terme du taux de cholestérol total et du LDL-C. Contrairement à l'administration orale, l'administration transdermique n'entraîne pas d'augmentation de la triglycéridémie.

8 Les diurétiques thiazidiques, en particulier à forte dose (50-100mg d’hydrochlorothiazide ou de chlortalidone), entraînent une augmentation de 5 à 10% des taux de LDL-C. L’effet est dose-dépendant. Les bêtabloquants plus anciens (p.ex. aténolol, métoprolol) entraînent aussi une augmentation modérée du LDL-C et des triglycérides ainsi qu’une baisse du HDL-C. Le nébivolol semble neutre [18, 73].

1.4 Présentation clinique

La dyslipidémie, en général asymptomatique, est souvent de découverte fortuite. Une élévation marquée des taux de cholestérol, comme dans le cas de l’HF, peut se traduire par des signes objectivables sous forme de dépôts sous-cutanés de graisse riche en cholestérol formant des nodules et des infiltrations sous-cutanées (xanthomes). Il peut en résulter des tuméfactions et des douleurs tendineuses (les xanthomes tendineux touchant en particulier le tendon d’Achille), la formation de nodules au niveau des chevilles, des coudes et des genoux, ainsi que des dépôts palpébraux supérieurs et inférieurs de lipides (xanthélasma, fig. 2) et des dépôts cornéens [7, 14, 21, 24].

Athérosclérose

En cas de perturbation du métabolisme lipidique, la plupart des patients développent tôt ou tard une athérosclérose (communément appelée calcification des artères, fig. 3). L’athérosclérose est une appellation générique désignant des modifications pathologiques à l’origine de l’atteinte pariétale artérielle. Sur le plan clinique, l’athérosclérose est la forme la plus sévère et la plus significative de l’artériosclérose. Elle se caractérise par un épaississement et une perte d’élasticité de la paroi artérielle dus à des dépôts de lipides (cholestérol), de cellules musculaires lisses et inflammatoires et une matrice de tissus conjonctifs, appelés plaques d’athérome. Elle peut toucher toutes les artères de grand et moyen calibre, telles que les artères coronaires, les carotides, les artères cérébrales, l’aorte, ses ramifications et les artères de grand calibre des extrémités. D’évolution longtemps silencieuse, les atteintes cliniques ne se manifestent qu’après des années. L’accumulation par exposition du LDL-C dans les parois vasculaires au cours de la vie est un facteur de risque majeur d’événements athérosclérotiques. Le développement de l’athérosclérose est un processus extrêmement complexe. Dans le cas de l’hypercholestérolémie, les nombreuses particules LDL présentes dans le plasma contribuent significativement à la formation de plaques d’athérome. Le développement de l’athérosclérose dépend également de facteurs de risque supplémentaires tels que le diabète,

Tableau 2 : Causes fréquentes de dyslipidémies secondaires [5, 7, 22]

Hypercholestérolémie prédominante	Hypertriglycéridémie prédominante
→ Hypothyroïdie	→ Alcoololo-dépendance
→ Cholestase (anomalie de l’excrétion biliaire)	→ Surpoids et obésité
→ Syndrome néphrotique	→ Diabète de type 2 mal équilibré
→ Médicaments (tabl. 3)	→ Insuffisance rénale chronique
→ Grossesse	→ Médicaments (tabl. 3)

Tableau 3 : Médicaments influençant le métabolisme lipidique [4, 18, 22]

Substance	LDL-C	HDL-C	Triglycérides
Corticostéroïdes	↑	↑(↑)	↑
Rétinoïdes	↑	↓	↑↑
Amiodarone	↑	↔	↔
Antihypertenseurs (bêtabloquants, thiazides)	↔/↑	↔/↓	↑(↑)
Œstrogènes	↔/↓	↑	↔/↑↑
Progestatifs	↑↑	↓↓	↓
Inhibiteurs de la protéase du VIH	↔/↑	↓(↓)	↑(↑)
Testostérone	↔/↑	↓(↓)	↑
Ciclosporine A	↑	↔/↑↑	↔/↑
Antipsychotiques, p. ex. clozapine/olanzapine	↔	↔	↑

Remarque : l’effet des médicaments sur les taux de lipides varie selon les sources

l’hypertension et le tabagisme (encadré 2). Le risque augmentant de manière exponentielle avec chaque facteur, il faut considérer la situation globale du patient pour évaluer le risque cardiovasculaire individuel. Le LDL-C peut être absorbé par l’endothélium vasculaire, ainsi que par les macrophages et les cellules musculaires infiltrant la paroi vasculaire. Il se forme alors des plaques riches en lipides, les parois vasculaires s’épaississent et perdent en élasticité. Ces plaques d’athérome vont entraîner une sténose vasculaire qui va entraîner à son tour une diminution de la vascularisation des organes en aval. Le LDL-C a surtout des effets délétères sur les vaisseaux lorsqu’il est oxydé par les radicaux libres (stress oxydatif). Le stress oxydatif peut être causé ou favorisé par une alimentation non équilibrée, le tabagisme et/ou l’alcool. Les modifications athérosclérotiques des parois artérielles peuvent déboucher sur une rupture de ces plaques et la formation de thromboses vasculaires, pouvant entraîner une sténose ou une oc-

clusion des artères atteintes. La sténose ou l’occlusion des artères du cou et du cerveau peut provoquer un accident vasculaire cérébral. La sténose des artères coronaires entraîne une coronaropathie se manifestant par une angine de poitrine et pouvant provoquer un infarctus du myocarde. La sténose des artères des membres inférieurs, dans le sens d’une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), peut provoquer une claudication. Plus le taux de LDL-C est élevé, plus le risque d’athérosclérose augmente. Un taux élevé de HDL-C est considéré comme bénéfique sur le plan vasculaire. Le HDL-C transportant l’excès de LDL-C des tissus périphériques vers le foie, un taux élevé de HDL-C a un certain effet protecteur contre l’athérosclérose. Des taux de HDL-C anormalement bas augmentent le risque de coronaropathie. Les avis divergent toutefois quant à savoir si le HDL-C protège réellement contre l’athérosclérose. À l’heure actuelle, aucun traitement médicamenteux ne permet d’augmenter le taux

« Le LDL-C peut être absorbé par l’endothélium vasculaire ainsi que par les macrophages et les cellules musculaires infiltrant la paroi vasculaire. »