

CHOLESTEROL

(HDL, LDL, VLDL)

DEFINITION ET BIOPATHOLOGIE

Les lipides sanguins sont constitués de cholestérol libre, cholestérol estérifié, d'acides gras libre, de phospholipides et de triglycérides. Le cholestérol est d'origine alimentaire (30 %) et endogène par synthèse hépatique.

Le cholestérol est transporté dans la circulation sanguine sous différentes formes de lipoprotéines: chylomicrons, VLDL, LDL, et HDL.

Les chylomicrons sont la forme de transport des lipides alimentaires (triglycérides et cholestérol). Ils contiennent 85-95 % de triglycérides. Synthétisés par l'intestin dans la période post-prandiale, ils sont normalement absents du sérum à jeun.

Les VDL (*Very Low Density Lipoprotein*) sont la forme de transport des triglycérides d'origine hépatique. Ils correspondent à une forme intermédiaire qui sera catabolisée par la lipoprotéine lipase (LPL) sérique en IDL (*intermediary density lipoprotein*) puis par la LPL hépatique en LDL.

Les LDL (*Low Density Lipoprotein*) sont la forme de transport du cholestérol du foie vers les cellules de l'organisme. Les LDL dérivent des VLDL et sont riches en cholestérol. Elles possèdent des protéines apo B et apo E dont les récepteurs se répartissent sur toutes les cellules de l'organisme (récepteur à l'apo B) et les cellules hépatiques (récepteur à l'apo E). Dans les artères, les LDL en excès s'oxydent et peuvent se déposer sous forme de plaque d'athérome. Une concentration élevée de LDL-cholestérol est un facteur de risque cardiovasculaire.

Les HDL (*High Density Lipoprotein*) sont la forme de retour du cholestérol en excès vers le foie. Elles sont capables de capter le cholestérol à la surface des cellules. Les HDL sont riches en cholestérol et en apoprotéine AI. Une concentration élevée de HDL-cholestérol est un facteur protecteur du risque cardiovasculaire.

En première intention, le bilan lipidique doit comporter une détermination des concentrations du cholestérol total et des triglycérides.

Cholestérol	Triglycérides	Conséquences
< 2 g/l (5,1 mmol/l)	< 2 g/l (2,3 mmol/l)	Bilan normal Pas de dosage des fractions Pas de contrôle avant 45 ans chez l'homme et 55 ans chez la femme
> 2 g/l (5,1 mmol/l)	et/ou > 2 g/l (2,3 mmol/l)	Dosage des fractions Contrôle après jeûne strict

Si le patient appartient à un groupe à risque cardiovasculaire, l'exploration d'une anomalie lipidique est proposée. Un bilan normal doit être contrôlé au bout de trois ans ou après un an chez un patient diabétique. Un bilan pathologique doit être confirmé sur un second prélèvement obtenu après un jeûne strict de 12 heures.

INDICATIONS DU DOSAGE

- Evaluation du risque cardiovasculaire: à partir de 40 ans chez les hommes et à partir de 50 ans chez les femmes, ou après la ménopause, en particulier en présence d'autres facteurs de risque. La détermination du profil lipidique s'impose par ailleurs chez tout sujet atteint de diabète de type 2 ou d'athérosclérose, quel que soit l'âge, ces sujets étant considérés comme à haut risque. Le dépistage des troubles métaboliques et lipidiques est également recommandé en cas d'hypertension artérielle, d'obésité centrale, d'histoire familiale de décès cardiovasculaire précoce ou chez les enfants de parents présentant une hyperlipidémie sévère. Enfin, un dépistage est préconisé dans les contextes inflammatoires associés à un risque cardiovasculaire augmenté, comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus ou le psoriasis, les contextes génétiques, ou certains contextes thérapeutiques comme les traitements antiviraux (recommandations européennes 2011).
- Suivi d'une dyslipidémie.
- Evaluation de l'efficacité d'un traitement hypocholestérolémiant (ou suivi d'effets secondaires hypercholestérolémiants de certains médicaments).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

- Grossesse : terme?
- Habitudes alimentaires, tabac, alcool?
- Activités sportives?
- Traitements : corticothérapie, estrogène, progestatif, antiépileptique?

METHODES DE DOSAGE

- Cholestérol total : méthode colorimétrique, chromatographie gazeuse/liquide (référence).
- Dosage des LDL, VLDL et HDL-cholestérol: électrophorèse sur gel. En pratique, les recommandations officielles (ANAES 2000) sont la

réalisation du dosage du HDL cholestérol par une méthode directe. Quand le HDL-cholestérol est < 0,77 mmol/l (0,30 g/l), le biologiste peut contrôler ce résultat en réalisant et cotant, à son initiative, le dosage de l'apolipoprotéine AI (Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, octobre 2009). Le LDL-cholestérol est habituellement calculé par la formule de Friedewald :

$$LDL = CT - \left[HDL + \frac{TG \text{ (g/l)}}{5} \text{ ou } \frac{TG \text{ (mmol/l)}}{2,2} \right]$$

ou Ct : cholestérol total et TG: triglycérides.

Cette formule n'est pas applicable si TG > 3,4 g/l (3,9 mmol/l).

Le biologiste peut alors, à son initiative, réaliser et coter, soit le dosage de l'apolipoprotéine B, soit le dosage du LDL-cholestérol par une méthode directe enzymatique automatisable (Nomenclature des Actes de Biologie Médicale).

Le dosage des VLDL ne peut se faire que par électrophorèse sur gel.

VALEURS DE REFERENCE

Les valeurs de référence dépendent de l'âge, du sexe, du rythme nyctéméral (plus basses la nuit), du régime alimentaire.

Des valeurs usuelles de cholestérol total, âge et sexe confondus, peuvent être proposées : 4,10 - 6,20 mmol/l (1,60 - 2,40 g/l).

En fonction de l'âge, à titre indicatif :

Age	Triglycérides	Cholestérol total	LDL-cholestérol	HDL-cholestérol
<20 ans	0,65 à 1,5 mmol/l	3,1 à 4,8 mmol/l 1,20 à 1,85 g/l	3,5 à 4,5 mmol/l	1 à 1,6 mmol/l
20 à 30 ans		<5,2 mmol/l <2 g/l		
30 à 40 ans		<5,7 mmol/l <2,2 g/l		
>40 ans	0,7 à 1,8 mmol/l	<6,2 mmol/l <2,6 g/l		1,1 à 1,8 mmol/l

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET IATROGENES

En raison de variations intra-individuelles, le résultat obtenu doit être confirmé sur deux à trois prélèvements.

■ Cholestérol total

- Augmentation de 0,50 mmol/l en moyenne tous les 10 ans de 30 à 60 ans.
- Avant la ménopause, les concentrations en cholestérol sont plus basses chez la femme que chez

l'homme. Au cours des dernières semaines de grossesse, la cholestérolémie peut augmenter de plus de 40 %.

- L'obésité, le tabac, l'alcool, certains médicaments peuvent influencer la cholestérolémie : diminution (statines et fibrates), augmentation (contraceptifs oraux et anti-épileptiques: phénobarbital et phénytoïne).

■ HDL cholestérol

- Les concentrations en HDL cholestérol sont supérieures chez la femme avant la ménopause.
- Diminution : tabac, obésité, progestatifs.
- Augmentation : exercice physique (?), estrogènes, corticothérapie.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

■ Hypocholestérolémie

- Les hypocholestérolémies secondaires sont fréquentes : insuffisance hépatique, maladies infectieuses, atteintes digestives (malabsorption), hyperthyroïdie, dénutrition.

- Les hypocholestérolémies primitives, plus rares, résultent le plus souvent d'une mutation sur l'une des protéines intervenant dans le métabolisme des lipoprotéines : maladie de Tangier (absence de HDL), abétalipoprotéïnémie (absence de VLDL).

■ Hypercholestérolémie

- L'hypercholestérolémie peut être secondaire à une insuffisance thyroïdienne (myxoedème), un syndrome néphrotique (avec hypertriglycémie), une cirrhose biliaire, une pancréatite chronique ou aiguë, une crise de goutte, un diabète, une prise médicamenteuse (diurétiques, progestatifs, corticoïdes, ciclosporine).

Beaucoup plus rare, l'hypercholestérolémie peut aussi être primitive (maladie familiale ou polygénique).

L'hypercholestérolémie pure (IIA de la classification de Frederickson) est une maladie autosomique dominante avec des manifestations possibles de xanthomatose tendineuse. L'hypercholestérolémie mixte (II B Frederickson) est une entité dont les origines sont génétiques et environnementales. Le LDL-cholestérol est élevé; le HDL-cholestérol est augmenté si les triglycérides sont bas.

Les hypercholestérolémies par hyperHDLémie sont des maladies familiales rares autosomiques dominantes, associées à un effet protecteur des maladies cardiovasculaires.

TRAITEMENT PAR STATINE

■ SEUILS DE DECISION THERAPEUTIQUES

Les recommandations européennes publiées en 2011 ont établi les seuils d'intervention thérapeutique selon

l'estimation du risque cardiovasculaire global à 10 ans selon SCORE (<http://www.cardiorisk.fr/>) et le niveau de LDL-c :

Risque cardiovasculaire global à 10 ans (SCORE%)	Niveaux de LDL-c				
	< 1,8 mmol/l (< 0,7 g/l)	1,8 à < 2,5 mmol/l (0,7 à 1 g/l)	2,5 à < 4 mmol/l (1 à 1,55 g/l)	4 à < 4,9 mmol/l (< 1,55 à 1,90 g/l)	> 4,9 mmol/l (> 1,90 g/l)
< 1 %	Pas d'intervention sur les lipides	Pas d'intervention sur les lipides	Règles hygiéno-diététiques	Règles hygiéno-diététiques	Règles hygiéno-diététiques et envisager un traitement médicamenteux si insuffisant
≥ 1 % et < 5 %	Règles hygiéno-diététiques	Règles hygiéno-diététiques	Règles hygiéno-diététiques et envisager un traitement médicamenteux si insuffisant	Règles hygiéno-diététiques et envisager un traitement médicamenteux si insuffisant	Règles hygiéno-diététiques et envisager un traitement médicamenteux si insuffisant
5 à 10 %	Règles hygiéno-diététiques et envisager un traitement médicamenteux si insuffisant*	Règles hygiéno-diététiques et envisager un traitement médicamenteux si insuffisant*	Règles hygiéno-diététiques et traitement médicamenteux immédiat	Règles hygiéno-diététiques et traitement médicamenteux immédiat	Règles hygiéno-diététiques et traitement médicamenteux immédiat
≥ 10 %	Règles hygiéno-diététiques et envisager un traitement médicamenteux si insuffisant*	Règles hygiéno-diététiques et traitement médicamenteux immédiat	Règles hygiéno-diététiques et traitement médicamenteux immédiat	Règles hygiéno-diététiques et traitement médicamenteux immédiat	Règles hygiéno-diététiques et traitement médicamenteux immédiat

* Chez les sujets ayant un infarctus du myocarde, un traitement par statine sera envisagé, indépendamment du niveau de LDL-c

■ EVALUATION DE L'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT PAR STATINE : OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES

Les recommandations européennes publiées en 2011 abaissent les valeurs cibles de LDL-cholestérol à atteindre :

Chez les sujets à très haut risque cardiovasculaire* : LDL-c < 1,8 mmol/L (0,70 g/L), et si cette cible ne peut être atteinte, réduction d'au moins 50 % de la valeur initiale.

Chez les sujets à haut risque** : LDL-c < 2,5 mmol/L (1,0 g/L).

Chez les sujets à risque modéré*** : LDL-c < 3 mmol/L (1,15 g/L).

* Sujets à très haut risque cardiovasculaire : maladie cardiovasculaire documentée, diabète de type 2, diabète de type 1 avec lésion d'un organe cible (ex : avec microalbuminurie), insuffisance rénale chronique modérée (DFG < 60 ml/min) ou Score de risque cardiovasculaire estimé à 10 ans ≥ 10 %.

** Sujets à haut risque cardiovasculaire : facteur de risque isolé net tel qu'une dyslipidémie familiale ou une hypertension artérielle sévère ou Score de risque estimé à 10 ans ≥ 5 % et < 10 % (risque de maladie cardiovasculaire fatale).

*** Sujets à risque cardiovasculaire modéré : Score de risque estimé à 10 ans ≥ 1 % et < 5 %. Les sujets appartenant à cette catégorie sont le plus souvent d'âge moyen ; le risque est modulé par une histoire familiale de maladie coronarienne, une obésité abdominale, les marqueurs biologiques (HDL-C, TG,

apo B, Lp(a), CRP us, fibrinogène), l'activité physique, la classe sociale.

Les sujets à faible risque sont ceux ayant un score de risque estimé à 10 ans < 1 %.

PRISE EN CHARGE DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE DE L'ENFANT

Les hypercholestérolémies de l'enfant ont fait l'objet en 2010 de recommandations conjointes de la Société Française de Pédiatrie et de la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose, publiées début 2011.

Chez l'enfant, l'hypercholestérolémie est définie par une concentration sérique en cholestérol total et/ou en LDL-cholestérol supérieure au 95e percentile pour la population de référence. Les valeurs-limites restent à définir.

Un dépistage est recommandé chez l'enfant entre 3 et 9 ans avec dosage du cholestérol total, des TG, du HDL-c et calcul du LDL-C : un LDLc > 1,90 g/l est en faveur d'une hypercholestérolémie monogénique dominante. En cas d'hypercholestérolémie monogénique dominante, un régime hypocholestérolémiant est instauré, mais ni restrictif, ni carencé. Si le LDL-c reste élevé (> 1,90 g/l) au bout de 6 à 12 mois et que l'enfant a plus de 8 ans, peut être débuté un traitement médicamenteux.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Myara J., *Cholestérol*. In: Traité d'Encyclopédie Médico-Biologique, Bio-Consulte, Editor: Paris, 2003.
- ANAES H, *Modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire*. Recommandations pour la pratique clinique janvier 2000. Accessible en ligne sur le site www.has-sante.fr.
- Stone N.J., Bilek S., Rosenbaum S., *Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update: adjustments and options*, Am. J. Cardiol, 2005; 96 (4A) : p. 53E-59E.
- Navab M., Ananthramaiah G.M., Reddy S.T., Van Lenten B.J., Ansell B.J., Hama S., Hough G., Bachini E., Grijalva V.R., Wagner A.C., Shaposhnik Z., Fogelman A.M., *The double jeopardy of HDL*, Ann Med, 2005; 37: 173-178.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et coll ; The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias *Atherosclerosis* 2011;217(suppl1):1-44.
- Girardet J-P et coll. : Prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant : recommandations du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie et de la Nouvelle société française d'athérosclérose. Arch Pediatr 2011 ; 18 : 217-229.
- <http://www.cardiorisk.fr/>