

République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université ABOU BEKR BELKAID Tlemcen
Faculté de médecine

Département de pharmacie

Thèse pour l'obtention du diplôme de pharmacie

Thème :

**Impact de la dyslipidémie sur l'hypertension
artérielle**

Présenté par :

Mademoiselle : BENADDA Hafsa Meryem
Monsieur : MOSTEFAOUI Mohammed
Monsieur : OUADAH Mohammed El-Amine
Monsieur : TAYEB Azzeddine

Encadré par :

Docteur : BENALLAL Maitre assistante en biophysique.
Service de biochimie.
Docteur : B.MAHIDA Médecin biophysicienne.
Service de médecine nucléaire.

Année universitaire 2012-2013

Dr. BENALLAL HADJ SLIMANE B
Maitre assistante en Biophysique
2012-2013 Tlemcen




Table des matières :

Introduction.....3

Partie I : La dyslipidémie.....4

I Généralités sur la dyslipidémie.....5

 1.1 Définition.....5

 1.2 Lipides sériques ; apoprotéines et apolipoprotéines.....6

 1.3 Fonctionnement.....8

 1.4 Aspects cliniques.....9

 1.5 Risques et enjeux.....9

II Le bilan lipidique.....10

III Causes et étiologie.14

IV Classification des dyslipidémies.....16

V Dosage en biochimie.....23

 5.1.Remarques générales..... 23

 5.2.Règles générales25

VI Prise en charge thérapeutique.....28

VII Surveillance du traitement et suivi.....37

VIII Conclusion.....40

Partie II : L'Hypertension artérielle.....41

I Introduction42

II Définition et étiologie.....42

III Epidémiologie.44

IV Classification de la TA.....45

V Physiologie de l'HTA.....48

 5.1. Facteurs déterminants de la PA.....48

 5.2. Régulation de la PAS.....49

 5.3.Conclusion51

VI	Physiopathologie de l'HTA.....	52
VII	Traitement et surveillance.....	54
VIII	Conclusion.....	57

Partie III : Relation entre la dyslipidémie et l'hypertension

artérielle.....	58
------------------------	-----------

I	Généralités.....	59
II	Dépistage.....	59
III	Etude épidémiologique confirmant cette relation.....	60
IV	Physiopathologie de l'athérosclérose.....	63
V	Stratégie thérapeutique.....	65

Conclusion.....	68
------------------------	-----------

Bibliographie	69
----------------------------	-----------

INTRODUCTION :

Les dyslipidémies, en particulier les formes avec hypercholesterolemies, sont une cause majeure de la maladie cardiovasculaire.

La prise en charge d'une dyslipidémie fait partie de la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire et du risque cardiovasculaire du patient.

La démarche thérapeutique comprend schématiquement : l'identification et la confirmation de l'anomalie lipidique (avec la recherche des antécédents familiaux de dyslipidémies), le recueil des facteurs de risque cardiovasculaire, la détermination de l'état artériel, la détermination de l'objectif de traitement, les conseils (mode de vie, médicaments) et le suivi.

La prévention cardiovasculaire est soit primaire, chez les patients sans maladie cardiovasculaire, soit secondaire chez les patients qui ont une maladie cardiovasculaire. Les patients ayant fait un accident coronaire doivent bénéficier d'un traitement préventif au décours de l'accident aigu.

La prévention cardiovasculaire a des effets démontrés dans la population générale adulte (et ce avec une efficacité proportionnelle au niveau de risque) mais aussi chez les sujets âgés de 70 à 80 ans, les femmes ménopausées, les personnes hypertendues ou diabétiques de type 2 et les patients ayant des antécédents vasculaires personnels.

La prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire associés est indispensable en hiérarchisant les priorités.

Dans ce mémoire, nous exposerons le bilan lipidique détaillé ainsi que les risques et les pathologies associés à la perturbation de celui-ci.

Ensuite nous entamerons l'étude de l'hypertension artérielle, qui constitue une des causes majeure de mortalité en Algérie et qui constitue une conséquence quasi systématique d'une dyslipidémie.

PARTIE I :
LA DYSLEPIDEMIE :

I. Généralités sur la dyslipidémie.

1.1. Définition :

La dyslipidémie correspond à une modification qualitative ou quantitative d'un ou plusieurs paramètres des lipides sériques ; autrement dit, il s'agit ils se prêtent aux dosages et sont considérés comme des indicateurs biologiques.

Ces indicateurs lipidiques font partie des facteurs de risque cardiovasculaire. Ils concernent les différentes formes du cholestérol sanguin et des triglycérides.

Le cholestérol n'étant pas soluble, il est transporté sous forme de LDL-cholestérol (Low Density Lipoprotein) ou mauvais cholestérol, et de HDL-cholestérol (High Density Lipoprotein) ou bon cholestérol. Leurs protéines transporteuses sont l'Apolipoprotéine B pour le LDL-cholestérol et l'Apolipoprotéine A1 pour le HDL-cholestérol.

La dyslipidémie athérogène correspond à une ou plusieurs des anomalies suivantes : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, diminution du HDL-cholestérol, augmentation du LDL-cholestérol.

Les déficits en lipides sanguins sont rares en Occident industrialisé ; on parle peu d'hypolipidémie (ou hypolipémie). En revanche, les excès sont légion. L'hyperlipidémie (ou hyperlipémie) désigne l'excès global des lipides sanguins. On distingue l'excès de cholestérol, l'hypercholestérolémie, de l'excès de triglycérides, l'hypertriglycéridémie. Les différentes variétés d'hyperlipidémies rendent le domaine assez complexe pour qu'il existe une spécialité médicale de lipidologie.

Le dépistage d'une dyslipidémie repose sur l'EAL (exploration d'une anomalie lipidique)

- Tous les adultes (< 80 ans) doivent être dépistés dès lors qu'ils ont un facteur de risque mais il n'est pas justifié de répéter ce bilan lorsqu'il est normal.
- En cas de valeurs anormales, une confirmation est indispensable.
- On peut individualiser en pratique clinique courante trois grands types de dyslipidémies selon le phénotype : l'hypercholestérolémie pure, l'hypertriglycéridémie pure et l'hyperlipidémie mixte avec augmentation conjointe de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.
- Ces phénotypes regroupent des génotypes multiples et un malade porteur d'une anomalie génétique unique peut présenter au fil du temps des phénotypes lipidiques multiples. Il n'y a donc pas de relation d'équivalence stricte génotype-phénotype dans le domaine des dyslipidémies.

1.2. *Les lipides sériques, apoprotéines et apolipoprotéines*

1.2.1. *Les lipides*

Les lipides constituent un groupe hétérogène dont la propriété commune est d'être non soluble dans l'eau et soluble dans des solvants non-polaires. Ils constituent un des constituants fondamentaux des cellules des êtres vivants.

Les lipides peuvent être divisés en trois groupes : les triglycérides, les phospholipides et les stéroïdes.

Les triglycérides sont formés d'une molécule de glycérol associée à trois molécules d'acides gras. Les triglycérides servent surtout de réserve d'énergie. Tous les surplus alimentaires en glucides, en lipides ou en protéines peuvent se transformer en triglycérides.

Les phospholipides, dont la structure est proche de celle des triglycérides sont formés par un glycérol lié à deux acides gras et à un groupement phosphate. Le groupement phosphate de la molécule est hydrophile alors que les acides gras sont hydrophobes.

Rappelons que les membranes cellulaires sont constituées d'une bicouche phospholipidique.

Les stéroïdes sont des molécules qui partagent toutes le même squelette de base : le noyau stérol. **Le cholestérol** est le plus abondant des stéroïdes. Il s'associe aux phospholipides pour former les membranes des cellules animales (il n'y a pas de cholestérol dans les végétaux). Il sert à former différentes molécules essentielles comme les hormones stéroïdes, la vitamine D ou les sels biliaires. La plupart des cellules animales fabriquent du cholestérol. Près de 80 % du cholestérol de l'organisme sont ainsi synthétisés en interne, le reste provenant de l'alimentation (graisses animales).

1.2.2. *Les lipoprotéines (LP) et apolipoprotéines (Apo)*

Les lipoprotéines sont des micelles permettant le transport du cholestérol dans le sang.

Ce sont des complexes moléculaires constitués de cholestérol et d'esters de cholestérol enrobés d'une couche de phospholipides. Les lipoprotéines contiennent aussi des triglycérides et des acides gras mélangés au cholestérol. Elles possèdent également des protéines (apolipoprotéines) qui permettent à la micelle de se fusionner à une cellule. Plus la lipoprotéine contient de protéines, plus sa densité est élevée.

Il existe plusieurs classes d'apolipoprotéines constituées de sous classes : Apo A (isoformes AI, AII, AIV et Apo AV), Apo B (B100 et B48), Apo C (CI, CII, CIII, CIV), Apo D, Apo E et Apo H.

Les apolipoprotéines possèdent des fonctions différentes, certaines servent d'éléments de structure pour les lipoprotéines (ex Apo AII, Apo B48), d'autres de ligands (ex Apo B100, Apo E) pour les récepteurs des lipoprotéines dans la membrane de leurs cellules cibles (ex Apo B, Apo E) ou encore d'activateurs enzymatiques (ex Apo A1, Apo CII).

Plusieurs types de lipoprotéines sont distingués en fonction de leur vitesse de migration en électrophorèse et de leur densité. L'ultracentrifugation de flottation classe les lipoprotéines en 5 types :

- **les chylomicrons**, formés dans les cellules de la muqueuse intestinale, transportent les graisses exogènes, apportées par l'alimentation. Ils sont constitués principalement de triglycérides et d'apolipoprotéines A1, B48, CII+III et E. La répartition est de 90 % de triglycérides et de 3 % de cholestérol ;

- **les VLDL** (Very Low Density Lipoprotein) transportent essentiellement les triglycérides d'origine endogène. Elles sont synthétisées au niveau des entérocytes et au niveau du foie. Elles sont constituées principalement de triglycérides et d'apolipoprotéines B100, CII+III et E. Dans le plasma, elles interagissent avec la lipoprotéine lipase extra hépatique entraînant la formation de lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL : Intermediate Density Lipoprotein) puis de basse densité (LDL : Low Density Lipoprotein). L'apolipoprotéine B100 reste intacte durant cette dégradation. Ainsi, toute apolipoprotéine B100 associée à des LDL provient des VLDL. La répartition est de 65 % de triglycérides et de 15 % de cholestérol (C-VLDL) ;

- **les IDL** (Intermediate Density Lipoprotein) sont issues des VLDL après leur déplétion partielle en triglycérides. Les IDL sont pour une moitié recaptées par le foie pour être recyclées en VLDL. L'autre moitié des IDL sera modifiée en LDL après une nouvelle perte de triglycérides. Les IDL sont constituées principalement de triglycérides et d'apolipoprotéines B100, CIII et E ;

- **les LDL** (Low Density Lipoprotein) sont essentiellement issues du catabolisme des VLDL ; elles représentent plus de 50 % des lipoprotéines circulantes. Les deux tiers des LDL sont catabolisés par le foie, apportant ainsi leur cholestérol au foie (un tiers les apportent au tissu extra hépatique). Les LDL subissent une endocytose. Après fusion des endosomes avec les lysosomes, les apolipoprotéines sont digérées et les esters de cholestérol hydrolysés de façon à libérer le cholestérol libre dans le cytoplasme. L'augmentation de la concentration intracellulaire de cholestérol va d'une part inhiber l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol, d'autre part estérifier le cholestérol sous sa forme de stockage et enfin inhiber la synthèse des récepteurs des LDL. Les LDL sont constituées principalement de cholestérol et

d'apolipoprotéine B100. La répartition est de 10 % de triglycérides et de 45 % de cholestérol (C-LDL) ;

- **les HDL** (High Density Lipoprotein) se forment au niveau du foie et de l'intestin à partir du catabolisme des chylomicrons et les VLDL. Elles vont récupérer le cholestérol superflu dans le sang et dans les cellules extra hépatiques. Avec leur apolipoprotéine A1 elles activent la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) estérifiant partiellement le cholestérol et délivrent alors celui-ci et ses esters au foie et aux cellules produisant des hormones stéroïdes (ovaires, testicules, glandes surrénales) qui possèdent des récepteurs HDL. Les HDL sont constituées principalement de cholestérol et d'apolipoprotéines A1, AIII+IV, CIII et D. La répartition est de 5 % de triglycérides et de 20 % de cholestérol (C-HDL). L'obtention d'anticorps spécifiques pour chaque apolipoprotéine a permis la caractérisation immunologique des lipoprotéines.

1.3. *Fonctionnement :*

Les triglycérides sont le reflet de l'alimentation, mais le cholestérol n'en dépend que pour 25%. Les trois quarts du cholestérol sanguin sont produits par l'organisme (foie) sous l'influence essentiellement de l'héritage génétique. Les médicaments, les maladies endocriniennes comme l'hypothyroïdie ou le diabète ont aussi un impact sur les lipides sanguins.

Le LDL-cholestérol est une lipoprotéine soluble qui transporte le cholestérol du foie, où il est fabriqué en permanence, aux organes qui en ont besoin. Ces besoins sont importants car les membranes cellulaires, de nombreuses hormones sont fabriquées à base de cholestérol. Le cholestérol est donc une molécule indispensable.

Le LDL-cholestérol est appelé « mauvais cholestérol » car s'il n'est pas consommé rapidement par les tissus il se dépose dans les artères. Il y forme des plaques d'athérome, rigides, inflammatoires, capables de provoquer une coagulation sanguine locale. Le caillot peut boucher l'artère à l'endroit de sa formation, ou migrer pour la boucher ailleurs (phénomène fréquent dans les accidents vasculaires cérébraux).

Le HDL-cholestérol transporte le cholestérol en excès dans les organes vers le foie qui le dégrade en sels biliaires et l'évacue dans les selles. Il est essentiel au nettoyage des surplus de cholestérol et appelé pour cette raison « bon cholestérol ».

L'athérosclérose combine l'athérome (plaques de LDL-cholestérol) et les détériorations artérielles du tabagisme, du diabète, par exemple. C'est une maladie due aux facteurs de risque cardiovasculaire et aux antécédents familiaux.

1.4. Aspects cliniques :

Les dyslipidémies ont pour particularité d'être longtemps silencieuses, c'est-à-dire de ne se manifester par aucun symptôme. Quand des symptômes cardiovasculaires surviennent (infarctus, angine de poitrine, artérite...), les lésions artérielles et cardiaques par athérosclérose sont déjà importantes.

Un gros excès de cholestérol s'exprime toutefois par des dépôts graisseux autour des yeux (xanthélasma) ou autour de l'iris de l'œil (gérontoxon ou arc cornéen). Cela concerne surtout l'hypercholestérolémie familiale due à un profil génétique particulier. Des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires, particulièrement celles survenant avant 50 ans, justifient la consultation pour un bilan complet.

Le silence des dyslipidémies justifie un bilan biologique sanguin régulier de la population. Mais à quelle fréquence ? Aux Etats Unis, la prévalence considérable de l'obésité chez les enfants (presque 30%) a fait recommander aux pédiatres un dépistage sanguin systématique entre 9 et 11 ans. En France, le bilan sanguin est recommandé en fonction de situations cliniques particulières.

1.5. Risques et enjeux

Les dyslipidémies sont un facteur de risque cardiovasculaire, en particulier le mauvais cholestérol (LDL-cholestérol). Les autres facteurs de risque sont l'hypertension artérielle, le tabagisme, le diabète, l'alcoolisation, l'obésité (en particulier abdominale), l'âge, la sédentarité, la contraception hormonale et le traitement hormonal de la ménopause. Les dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC, 2011) ajoutent à cette liste déjà longue le HDL-cholestérol en quantité insuffisante.

Le cumul de ces facteurs augmente rapidement le risque cardiovasculaire global, détermine la prise en charge des dyslipidémies. On peut le calculer grâce à des tableaux à plusieurs paramètres, affinés selon le niveau de risque national en Europe (tableaux SCORE).

Le risque cardiovasculaire global est responsable de pathologies souvent mortelles, toujours invalidantes : l'athérome (encrassement des artères), l'aggravation de l'hypertension artérielle, les maladies coronaires (angine de poitrine, infarctus du myocarde), les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'artérite des membres inférieurs...

Les dyslipidémies sont muettes pour le patient pendant de nombreuses années, mais bien présentes.

Mais les principaux risques sont :

- * les antécédents familiaux de maladie cardiaque
- * le tabagisme
- * l'hypertension artérielle
- * une concentration élevée de cholestérol LDL
- * une faible concentration de cholestérol HDL
- * le diabète
- * l'obésité
- * l'inactivité physique
- * l'âge

II. Le bilan lipidique.

2.1. Les conditions de prélèvement lors du bilan :

Ce bilan lipidique est un prélèvement de sang veineux (en général dans le pli du coude comme pour d'autres prises de sang classiques) avec l'utilisation d'un garrot.

2.2. Les conditions pour un bilan efficace :

- Il faudra absolument être à jeun depuis au moins une douzaine d'heures.
- Eviter toute modification dans les habitudes alimentaires durant les 3 à 4 semaines avant le bilan lipidique. Bien sur, éviter l'alcool pendant les 3 jours précédant le prélèvement. Indiquer d'éventuels traitements en cours au médecin en charge de ce prélèvement sanguin.
- En dehors d'un épisode infectieux ou inflammatoire aigu
- Sur Tubes Secs : Analyses sur sérum
- Le bilan sera répété 1 à 3 fois, à 1 mois d'intervalle

2.3. Intérêt du bilan lipidique :

Le bilan lipidique permet :

- D'estimer les différents composants lipidiques qui sont présents dans le sang dans le but d'évaluer les risques athérogènes (artériosclérose, maladie coronarienne) et thrombogène d'une personne.
- Etude du métabolisme des graisses.
- Dépister une hypercholestérolémie.
- Dépister une hypertriglycéridémie.

- Tout cela dans le but de prendre des mesures préventives (habitudes alimentaires, hygiène de vie) ou thérapeutiques adaptées à chaque patient.

2.4. Feuille d'analyse expliquée

Les résultats du bilan lipidique doivent comporter :

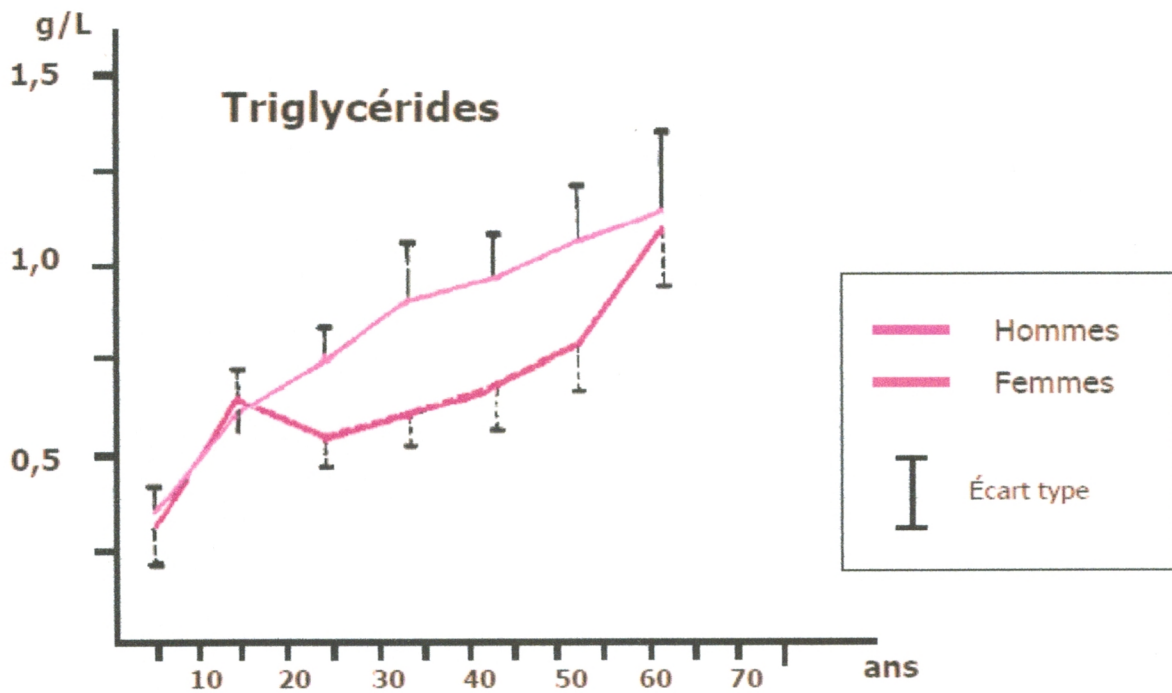
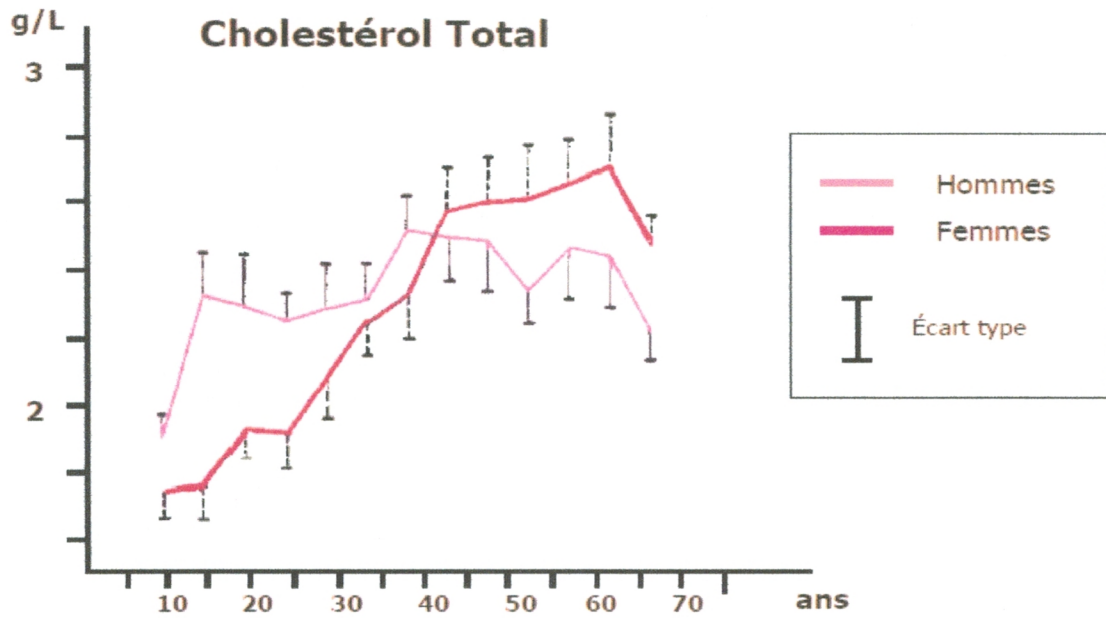
- le taux de cholestérol total, il est considéré comme normal s'il ne dépasse pas 2 g/l mais en réalité seule l'analyse du mauvais et du bon cholestérol permet de savoir si le bilan est satisfaisant!

Le Bilan Lipidique Minimum : cholestérol total + triglycérides :

Normes biologiques

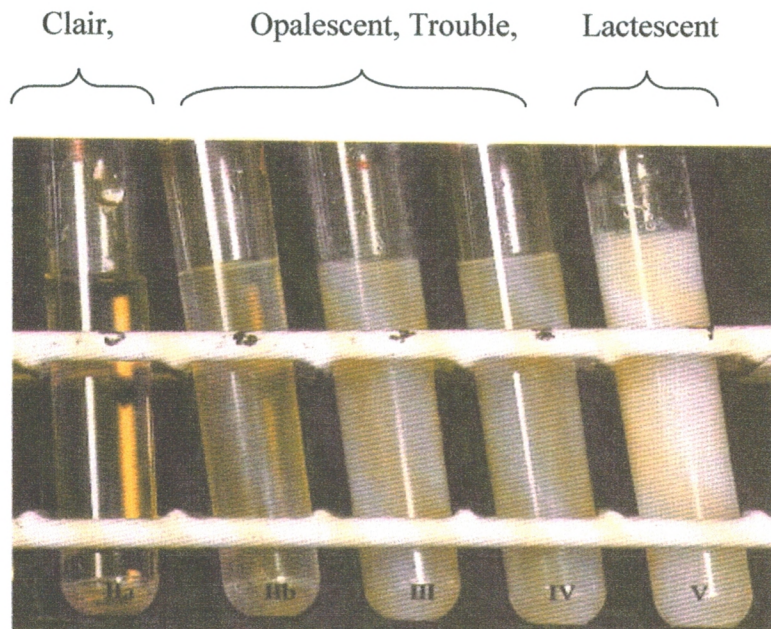
- Cholestérol totale 5,2 mmol / L soit < à 2 g / L (1 mmo/L = 0,387 g/L)
- Cholestérol LDL -Homme et Femme <1,60g/Lou 4,13mmol/L;
- Enfant<1,30 g/LII
- Cholestérol HDL -Homme >0,35g/L ou 0,90mmol/L; (1 mmo/L = 0,387 g/L)
-Femme >0,45g/L ou 1,16mmol/L
-Enfant≈0,60 g/L
- TG : 1,1 mmol / L : chez l'homme soit 1 g/L

Les taux sériques varient en fonction de l'âge et du sexe



Le Bilan Lipidique Complet (exploration d'une anomalie lipidique)

Aspect du Sérum



- Cholestérol Total + Triglycérides
- Cholestérol HDL
- Calcul du Cholestérol LDL

Paramètres complémentaires

-Apolipoprotéine A1 : Apo A1 (constitutive des HDL)

Dosage immunochimique: Valeur Usuelle (V.U.) ≥ 1 g/L

-Apolipoprotéine B : Apo B (constitutive des LDL, VLDL)

Dosage immunochimique: Valeur Usuelle (V.U.) ≤ 1 g/L

-Lipoprotéine (a) : (Apo(a), modificatrice de certaines LDL)

Dosage immunochimique: Valeur Usuelle (V.U.) $\leq 0,3$ g/L

-Electrophorèse des Lipoprotéines: Lipoprotéinogramme

(Analyse semi-quantitative)

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

ÂGE (ANNÉES)	FEMMES				HOMMES			
	CHOLESTÉROL TOTAL (mmol/L)							
	50 ^e	75 ^e	90 ^e	95 ^e	50 ^e	75 ^e	90 ^e	95 ^e
0 à 19	4,14	4,51	4,99	5,25	4,01	4,38	4,77	5,02
20 à 29	4,44	4,97	5,65	6,05	4,33	4,89	5,43	5,77
30 à 49	4,92	5,55	6,11	6,49	5,17	5,81	6,43	6,83
50 et +	5,83	6,47	7,17	7,54	5,52	6,21	6,85	7,30

ÂGE (ANNÉES)	CHOLESTÉROL LDL (mmol/L)							
	50 ^e	75 ^e	90 ^e	95 ^e	50 ^e	75 ^e	90 ^e	95 ^e
	0 à 19	2,45	2,89	3,28	3,56	2,39	2,77	3,12
20 à 29	2,72	3,16	3,74	4,18	2,81	3,31	3,82	4,04
30 à 39	2,91	3,45	3,98	4,24	3,30	3,88	4,42	4,84
40 à 49	3,22	3,83	4,37	4,66	3,57	4,14	4,64	5,02
50 et +	3,74	4,40	5,05	5,54	3,73	4,30	4,93	5,30

ÂGE (ANNÉES)	TRIGLYCÉRIDES (mmol/L)							
	50 ^e	75 ^e	90 ^e	95 ^e	50 ^e	75 ^e	90 ^e	95 ^e
	0 à 19	0,71	0,88	0,95	1,23	0,66	0,83	1,09
20 à 29	0,92	1,17	1,34	1,72	0,94	1,28	1,79	2,08
30 à 49	1,20	1,54	1,84	2,40	1,28	1,83	2,64	3,29
50 et +	1,40	1,85	2,21	2,88	1,31	1,86	2,47	3,02

ÂGE (ANNÉES)	Apolipoprotéine B (g/L)							
	50 ^e	75 ^e	90 ^e	95 ^e	50 ^e	75 ^e	90 ^e	95 ^e
	0 à 19	0,54	0,59	0,63	0,65	0,42	0,45	0,48
20 à 29	0,56	0,67	0,75	0,85	0,69	0,81	0,93	1,00
30 à 39	0,61	0,72	0,84	0,91	0,82	0,95	1,08	1,10
40 à 49	0,91	1,06	1,21	1,29	0,93	1,12	1,31	1,41
50 et +	0,99	1,15	1,30	1,38	0,92	1,08	1,23	1,31

ÂGE (ANNÉES)	CHOLESTÉROL HDL (mmol/L)							
	50 ^e	25 ^e	10 ^e	5 ^e	50 ^e	25 ^e	10 ^e	5 ^e
	0 à 19	1,33	1,16	1,00	0,93	1,34	1,16	0,99
20 à 49	1,41	1,19	1,01	0,90	1,15	0,96	0,82	0,76
50 et +	1,58	1,29	1,06	0,95	1,22	1,00	0,83	0,75

III. Causes et étiologie :

➤ Un grand nombre de facteurs influent sur la concentration de cholestérol LDL :

- * l'alimentation
- * le poids corporel
- * le niveau d'activité physique
- * l'âge (le taux augmente avec l'âge)
- * le sexe (les hommes ont un taux de cholestérol plus élevé)

* le taux de consommation d'alcool

* l'hérédité

➤ La consommation d'aliments à forte teneur en gras saturés et en cholestérol alimentaire est la cause la plus courante du taux élevé de cholestérol. D'autres facteurs peuvent également accroître le cholestérol, notamment le manque d'activité physique et l'embonpoint. Dans certains cas, le taux de cholestérol élevé est un facteur génétique héréditaire appelé hypercholestérolémie familiale. Ce trouble accroît les risques d'apparition de maladies cardiaques à un âge précoce.

D'autres troubles de santé, par exemple le diabète, l'hypothyroïdie et les maladies du foie et du rein, peuvent augmenter la teneur en cholestérol.

➤ Les causes d'une baisse en cholestérol sont :

- Les malnutritions.
- Les hyperthyroïdies .
- La maladie de Basedow .
- L'insuffisance hépatique grave .

➤ RECHERCHE D'UNE HYPERLIPOPROTEINEMIE SECONDAIRE :

- La mesure de la glycémie à jeun doit être réalisée de façon systématique en cas de dyslipidémie. Le diabète de type 2 est non seulement une cause de dyslipidémie mais aussi un facteur de majoration du risque cardiovasculaire.
- Les examens complémentaires sont orientés en fonction du contexte clinique : dosage de TSHus en cas d'hypercholestérolémie prédominante, créatininémie, protéinurie à la bandelette en cas d'hyperlipidémie mixte ou d'hypertriglycéridémie
- La mise en évidence d'une dyslipidémie primitive implique une enquête familiale pour dépister efficacement les apparentés éventuellement affectés.

➤ *Principales causes d'hyperlipidémies secondaires*

Hyperlipidémies secondaires :

• **avec hypercholestérolémie prépondérante**

-hypothyroïdie (TSH us)

-cholestase (gamma GT, phosphatases alcalines)

• **avec HTG prépondérante**

-diabète de type 2 (glycémie à jeun systématique)

- obésité abdominale (IMC, tour de taille)
- syndrome néphrotique (bandelette +/- protéinurie)
- insuffisance rénale (creatininémie)

- **Hyperlipidémies iatrogènes (interrogatoire)**

- Corticoïdes
- Contraception oestro-progestative
- Diurétiques thiazidiques
- Beta bloquants non cardio-sélectifs
- Rétinoïdes (isotretinoïne)
- Immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus)
- Antirétroviraux
- Antipsychotiques de 2ème génération

IV. Classification des dyslipidémies.

LES DEUX TYPES DE DYSLIPIDÉMIES :

- Il peut donc s'agir d'une baisse dans le sang, soit de l'un ou l'autre des lipides principaux (cholestérol, triglycérides, etc.), soit de leurs transporteurs (chylomicrons, LDL, etc.)
- En fonction de la modification de l'un ou l'autre des types de lipides, on aura affaire à des maladies ou des dysfonctionnements. L'une d'elle est la classification de Frederickson, l'autre est celles de De Gennes.

1. Les hyperlipidémies

- Il s'agit de l'hypercholestérolémie, l'hyperchylomicronémie (augmentation du taux de chylomicrons), l'hypertriglycéridémie.

Hyperlipidémies Primaires ou Essentielles :

Perturbation isolée ou indépendante du métabolisme des lipoprotéines

Hyperlipidémies Secondaires

Perturbations du métabolisme des lipoprotéines dépendantes d'une autre maladie ou d'une cause extérieure (iatrogène)

2. Les hypolipidémies

La baisse du taux de lipides sanguins est représentée par l'hypocholestérolémie et certaines hypolipidémies (baisse du taux global de lipides) dont la cause est certaines malabsorptions, les malnutritions.

CLASSIFICATION DE FREDERICKSON:

L'OMS a proposé en 1970 une classification des Hyperlipidémies Primaires (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).

<i>Type</i>	<i>Lipide</i>	<i>Nomenclature</i>
I	CM	Hypertriglycéridémie
IIa	LDL	Hypercholestérolémie
IIb	LDL et VLDL	Hyperchol et hyperTG
III	IDL	Hyperchol et hyperTG
IV	VLDL	HyperTG et faible hypercholestérolémie
V	CM et VLDL	Hypertriglycéridémie

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

--- les hyperTGémies (type I, 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.

CLASSIFICATION DE DE GENNES:

Trois variétés d'hyperlipémie :

➤ **Hypercholestérolémie pure** (CT > 6mM et TG < 1,5mM):

- hyperHDLémie (dosage HDL---C et apolipoprotéines A1) rare
- augmentation isolée du LDL athérogène (type II a) fréquent

- **Hyperlipidémie mixte** : le plus souvent hyperlipidémie IIb, rarement un type III (très athérogène)
- **Hypertriglycéridémie prédominante** : avec chylomicrons (type 1 ou V) ou sans chylomicrons (type IV)

HYPERLIPOPROTEINEMIES DE TYPE I ET DE TYPE V : HYPERLIPIDEMIES EXOGENES

Le type 1 et le type V constituent les hyperlipidémies de la voie exogène du métabolisme des lipoprotéines.

Biologie

Type 1 :

- Présence de chylomicrons (CM) dans le plasma après 12 h de jeune
- TG ↑↑↑ > 15 g/l (constitués de chylomicrons à l'électrophorèse)
- TG/CT > 2,5 (exprime en g/l)
- Décantation : sérum clair et anneau crémeux

Type V :

- Présence de chylomicrons (CM) et de VLDL dans le plasma après 12 h de jeune
- TG ↑↑↑ (constitués de VLDL et de chylomicrons à l'électrophorèse)
- Ratio TG/CT ↑ [CT :N, ↓ ou ↑, LDL N, ↓ ou ↑]
- HDL ↓
- Décantation : sérum lactescent avec anneau crémeux

Clinique : syndrome d'hyperchylomicronémie

- Apparition parfois dès l'enfance
- Xanthomatose éruptive : (très inconstante) vésicules de petite taille, jaune vif, non inflammatoires, non douloureuses, non prurigineuses, sur le thorax, les flancs, la face antérieure des genoux, la face postérieure des coudes et des fesses.
- Douleurs postprandiales, dyspepsie,
- Hépatosplénomégalie,
- Lipémie rétinienne,
- risque de pancréatite aiguë +++ : principale complication ; risque d'autant plus marqué qu'il y a déjà eu un antécédent similaire et que l'hyperTG est sévère.

Etiologie

● **Primitive** : rare

- Découverte dans l'enfance se présente alors en phénotype de type I,
- Se révèle souvent plus tardivement à l'âge adulte et généralement alors en phénotype de type V
- Souvent contexte familial d'hypertriglycéridémie (plus ou moins sévère)
- Transmission généralement sous un mode autosomique récessif
- l'activité LPL est diminuée dans le plasma
- Mutation de la LPL elle-même, ou de ses Co-activateurs Apo CII, Apo AV.

● **Secondaire**

- Intrication d'une étiologie de dyslipidémie secondaire et de facteurs de susceptibilité génétique plus ou moins marqués (mutation hétérozygote ou polymorphismes facilitant la survenue d'une hyperTG).
- Souvent décompensation transitoire d'autres dyslipidémies primitives (dysbetalipoprotéinémie et hyperlipidémie familiale combinée).

Ainsi la majorité des phénotypes V sont le fait de plusieurs facteurs (souvent plus de 3) :

Une dyslipidémie primitive et une ou plusieurs causes de dyslipidémies secondaires (obésité abdominale, consommation d'alcool, diabète de type 2, corticothérapie, prise d'œstrogènes, grossesse, ...).

Ces facteurs favorisants expliquent le passage d'un phénotype IIB ou IV à un phénotype V.

HYPERLIPOPROTEINEMIE DE TYPE II A : HYPERCHOLESTEROLEMIE EXCLUSIVE (LDL)

Biologie

- CT ↑↑ (constitue de LDL à l'électrophorèse)
- HDL le plus souvent normal
- TG : valeurs normales
- Sérum clair

Clinique

- Arc cornéen, xanthélasma (inconstants)
- Xanthomes tendineux (inconstants) (tendon d'Achille, tendons extenseurs des doigts)
- Athéromateuse et ses complications prématurées

Etiologie

● **Formes primitives :**

1) Formes monogéniques

Elles représentent une cause d'hypercholestérolémie sur 20, mais doivent être reconnues et dépistées compte tenu de leurs conséquences cardio-vasculaires prématurées.

Type 1a-hypercholestérolémie familiale (HF): mutation des récepteurs aux LDLc. Dans la forme homozygote, exceptionnelle (1/1 000 000), il existe un déficit complet en récepteurs, la concentration de LDL dépasse 4 g/l dès la naissance. Il existe une fréquente infiltration athéromateuse de la partie initiale de l'aorte. Les complications coronaires peuvent survenir avant la fin de la première décennie et la majorité des patients décédaient avant l'âge de 20 ans en l'absence de traitement.

Dans la forme hétérozygote, fréquente (environ 1/500) 50 % des récepteurs sont fonctionnels, l'hypercholestérolémie est présente dès la petite enfance avec un LDL > 1,85 g/l en général. Le pronostic, directement lié à la concentration du cholestérol, est sévère. Les complications ischémiques surviennent chez les fumeurs dans les formes sévères dès l'âge de 30 ans. La moitié des hommes étaient victimes d'un infarctus à l'âge de 50ans.

Type 1b-formes liées à une anomalie structurale de l'apoprotéine B. La déficience familiale en Apo B 100 est due à une mutation responsable d'une substitution d'une arginine en position 3500 par une glutamine. La liaison de l'Apo B au récepteur LDL est altérée d'où un déficit du catabolisme des LDL. Un peu moins fréquente (1/1200) cette maladie a le même tableau clinique que l'HF hétérozygote.

2) formes polygéniques

Les plus fréquentes (prévalence : environ 1%), ces formes sont la conséquence de l'interaction entre des facteurs génétiques affectant l'absorption intestinale du cholestérol, la synthèse des acides biliaires ou du cholestérol, la synthèse ou le catabolisme des LDL et des facteurs environnementaux (alimentation riche en acides gras saturés et en cholestérol).

Elles répondent souvent bien aux mesures diététiques. Les critères suivants permettent de les distinguer des HF : l'absence de caractère familial (moins de 10 % des apparentés ont un phénotype IIa contre plus de 50 % dans les formes monogéniques), leur caractère modéré et leur sensibilité au régime. La frontière avec l'HF n'est pas toujours claire.

● **Formes secondaires : hypothyroïdie, cholestase**

HYPERLIPOPROTEINEMIE DE TYPE IIB : HYPERLIPIDEMIE MIXTE (LDL + VLDL)

Biologie

- CT ↑ (constitue de LDL à l'électrophorèse)
- LDL ↑ (apolipoprotéines B ↑)
- TG ↑ (constitue de VLDL à l'électrophorèse) et HDL ↓
- sérum trouble

Clinique

- Dépôts extravasculaires de cholestérol moins fréquents que dans le type IIA : arc cornéen
- Pas de xanthomes en règle générale
- Augmentation du risque cardio-vasculaire
- Intrication +++ avec syndrome métabolique
- Fluctuations +++ du bilan lipidique chez le cas index et chez les apparentés (apparence de IIA transitoire au type IIB, IV voir V exceptionnellement)

Etiologie

- **Forme primitive : hyperlipémie familiale combinée**
- La plus fréquente des dyslipidémies (1 à 2 % de la population adulte)
- Se démasque à l'âge adulte
- Transmission oligogénique
- Combinaison de plusieurs polymorphismes favorisant sa survenue
- Mécanismes : augmentation de la production d'Apo B100 par le foie

- **Formes secondaires :**

diabète/syndrome métabolique, hypothyroïdie, syndrome néphrotique.

HYPERLIPOPROTEINEMIE DE TYPE III : DYSBETALIPOPROTEINEMIE

(B VLDL OU IDL)

Biologie

- CT ↑ (constitue d'IDL ou sVLDL à l'électrophorèse)
- LDL ↓ (faussement élevé avec la formule de Friedewald inopérante ici) et HDL ↓
- TG ↑ (constitue de sVLDL à l'électrophorèse) (augmentation équimolaire avec le cholestérol)
- sérum trouble

Clinique

- Dépôts extravasculaires de cholestérol moins fréquents que dans le type IIA fonction de l'intensité et de la chronicité des troubles
- Xanthomes des plis palmaires: jaune oranges, pathognomoniques
- Xanthomes tubéreux : en relief, jaune oranges, (genoux, coudes, doigts en juxta articulaire)
- Augmentation du risque cardio-vasculaire

Etiologie

- **Primitive :**

Dysbetalipoproteinémie familiale Mutation du gène codant pour l'apoprotéine E responsable d'une diminution de l'affinité des remnants de VLDL ou des chylomicrons pour les récepteurs Apo E, d'où un ralentissement de leur catabolisme hépatique. Soit homozygotie E2/E2 Soit autre mutation avec effet de dominance négative.

Il faut en général un facteur favorisant pour que la maladie décompense : obésité, diabète de type 2 ou hypothyroïdie

- **Secondaire : aucune !**

HYPERLIPOPROTEINEMIE DE TYPE IV : HYPERLIPIDEMIE ENDOGENE (VLDL)

Biologie

- TG ↑ (VLDL a l'électrophorèse) : 3 à 15 g/L
- CT normal (ou modérément ↑ par les 12-20% de cholestérol des VLDL), LDL normal
- HDL ↓
- sérum trouble a lactescent

Clinique

- Rare dans la forme primitive, tres fréquent dans la forme secondaire asymptomatique, rare chez l'enfant, apparaissant en général à l'âge adulte
- augmentation du risque cardio-vasculaire controversé
- Passage possible en phénotype V avec risque de pancréatite aigüe sous l'effet de facteurs favorisants (traitement par corticoïde ou œstrogène, diabète)

Etiologie

- **Primitive**

- Fréquence : 0,2 a 0,3 %

○ Mécanisme : augmentation de la production de grosses VLDL riches en triglycérides par le foie ; le mécanisme est lié a une anomalie du métabolisme des acides biliaires. Elle s'exprime en fonction de circonstances favorisantes (obésité, insulino-résistance, alimentation riche en glucides (surtout sucres simples : saccharose, fructose), ou consommation d'alcool

● **Secondaire :**

Surproduction de triglycérides par le foie et ou déficit du catabolisme des VLDL. Les causes sont nombreuses : diabète déséquilibré (surtout de type 2), obésité abdominale, alcool, médicaments (corticoïdes, oestroprogestatifs, antirétroviraux)

HYPOALPHALIPOPROTEINEMIE

Une concentration de HDL inférieur à 0,40 g/l est un facteur de risque majeur qui s'ajoute aux autres facteurs de risque.

Etiologie

● **Primitive :**

Très rare : mutation de l'Apo A1, déficit en LCAT (fish eye disease), maladie de Tangier (mutation du transporteur ABCA1) ; athérogénicité variable

● **Secondaire :**

Fréquente : principalement toutes les causes d'hypertriglycéridémie et/ou états d'insulino-résistance : obésité abdominale, syndrome métabolique, diabète de type 2, inactivité physique. Il faut y ajouter le tabagisme et la prise de certains médicaments (beta bloquants, stéroïdes anabolisants, progestatifs).

V. Dosage en biochimie.

Le bilan lipidique offre au médecin les éléments biologiques nécessaires au diagnostic de l'hyperlipidémie et à l'évaluation du risque lié aux lipides. Il permet ensuite d'assurer la surveillance biologique du patient et de vérifier si les objectifs thérapeutiques sont atteints.

5.1. Remarques méthodologiques :

Bien que le cholestérol soit chez un individu donné un paramètre relativement stable à court terme, de nombreuses conditions sont susceptibles d'en modifier la valeur.

Avec les techniques actuelles de dosage, les variations analytiques sont très faibles. La reproductibilité du dosage intra-laboratoire et inter-laboratoire est excellente (coefficient de variation respectivement inférieur à 0,2 % et compris entre 1 et 3 %) de même que la

reproductibilité du dosage d'un jour à l'autre. La fiabilité par rapport aux méthodes de référence est également excellente. En l'absence d'événements pathologiques aigus (épisodes infectieux, interventions chirurgicales) les fluctuations physiologiques sont faibles, de l'ordre de 5 à 10 %. Une étude a montré, que lors de mesures répétées chez un même sujet, l'intervalle de confiance à 95 % varie de 0,36 g/L.

Ainsi, chez un sujet ayant un taux de cholestérol de 2,20 g/L (5,7 mmol/L), le résultat lors d'un dosage sera compris entre 1,84 et 2,56 g/L (4,8 à 6,6 mmol/L). Dans l'étude britannique MRC, la mesure de la cholestérolémie à 1 an d'intervalle fait apparaître un coefficient de variation intra-sujet de 7,4 % (7,3 % chez les hommes et 7,5 % chez les femmes), reflétant à la fois la variabilité individuelle et les variations analytiques (estimées à 3-4 %).

Ainsi, un sujet supposé avoir un taux constant réel de cholestérol de 2 g/L pourrait avoir des mesures de cholestérol annuelles de l'ordre de 2 g/l en moyenne avec une déviation standard de $2,0 \times 7,4 \% = 0,15$ g/L, ce qui signifie que 95 % des mesures se situeraient entre 1,70 et 2,30 g/L. Il est donc nécessaire, dans une politique de dépistage de l'hypercholestérolémie, de ne pas fixer trop haut le seuil pathologique de la cholestérolémie si l'on veut identifier les sujets hypercholestérolémiques avec le maximum de sécurité.

Si l'on considère, comme le propose le groupe de travail, que le diagnostic de l'hypercholestérolémie en France correspond à un taux de cholestérol total ³ 2,20 g/L (opinion d'experts), on peut espérer dépister avec une bonne sécurité la majorité des patients hypercholestérolémiques en fixant à 2 g/L le seuil pathologique du cholestérol total lors des bilans de dépistage. De plus, en raison de l'existence de variations intra-individuelles, il est nécessaire de répéter le dosage en cas de découverte d'une hypercholestérolémie avant de porter un diagnostic susceptible d'entraîner un traitement à vie.

Les limites de références des triglycérides sont comprises entre 1,50 et 2,00 g/L (1,7 et 2,3 mmol/L) en fonction de l'âge. Les variations analytiques du dosage sont importantes (coefficient de variation de l'ordre de 5 à 10 %). Les variations physiologiques de la triglycéridémie sont encore plus importantes. Elles sont en particulier très dépendantes de la situation ou non de jeûne. C'est pourquoi il n'est pas nécessaire dans un premier temps, si les triglycérides sont élevés (> 4 g/L ou 4,6 mmol/L), de réaliser une étude approfondie des lipoprotéines. Si cette augmentation est confirmée, on recherchera une cause secondaire d'hypertriglycéridémie, en particulier une consommation excessive d'alcool, un diabète sucré ou une intolérance au glucose. Un nouveau contrôle du bilan sera réalisé après une phase

d'intervention diététique suffisante, en s'assurant qu'une période de jeûne de 12 heures soit respectée.

Le dosage du HDL-cholestérol à partir des résultats de l'électrophorèse n'est ni fiable ni reproductible et doit être définitivement abandonné. Ce dosage doit être réalisé par des méthodes de précipitation ou par des méthodes directes. Les techniques de précipitation sélective connaissent quelques limites en cas d'hypertriglycéridémie importante. Ceci limite l'utilisation de ces techniques aux sérums contenant moins de 4 g/L (4,6 mmol/L) de triglycérides. Le dosage du HDL-cholestérol par les méthodes de précipitation présente des variations analytiques importantes (coefficients de variation supérieurs à 15 % lors du contrôle national de qualité de 1995) supérieures à celles de tous les autres paramètres de l'exploration lipidique (cholestérol total, triglycérides, apolipoprotéines A1 et B).

Le cholestérol des LDL peut être mesuré par des techniques d'ultracentrifugation. En routine, le LDL-cholestérol ne peut être évalué actuellement que par la formule de **Friedewald**, à partir des valeurs du cholestérol total, du HDL-cholestérol et des triglycérides.

$$\text{En g/L : LDL-cholestérol} = (\text{chol. total}) - (\text{HDL-chol.}) - (\text{triglycérides} / 5)$$

$$\text{En mmol/L : LDL-cholestérol} = (\text{chol. total}) - (\text{HDL-chol.}) - (\text{triglycérides} / 2,2)$$

Le calcul du LDL-cholestérol par la formule de Friedewald n'est possible que si les triglycérides sont inférieurs à 4 g/L (4,6 mmol/L) et en l'absence de chylomicrons.

5.2. Règles générales

Il convient de :

- respecter un jeûne de 12 heures avant le prélèvement ;
- utiliser des méthodes enzymatiques pour les dosages du cholestérol et des triglycérides ;
- réaliser le dosage du HDL-cholestérol par une méthode de précipitation ;
- vérifier que l'hypertriglycéridémie importante s'accompagne d'un sérum opalescent ou lactescent (dans le cas contraire, penser à une interférence possible du glycérol libre) ;
- préciser la méthode de dosage utilisée par le laboratoire.

5.2.1. Explorations spécialisées

L'électrophorèse des lipoprotéines sur gel d'agarose

Son indication est limitée et réservée au diagnostic des hypertriglycéridémies majeures en particulier pour le diagnostic de l'hyperlipoprotéïnémie de type III et de l'hyperlipoprotéïnémie de type V.

Les dosages des apolipoprotéines A1 et B.

Ils n'ont pas d'indication dans la pratique quotidienne ; ils doivent être réservés à des situations particulières comme les hypocholestérolémies majeures, les hyper- ou hypocholestérolémies HDL importantes (> 1 g/L et $< 0,25$ g/L), les hypertriglycéridémies sévères. Lorsque la formule de Friedewald n'est pas applicable (triglycérides > 4 g/L), ces dosages constituent le seul moyen d'apprécier les lipoprotéines athérogènes (LDL et VLDL) et anti-athérogènes (HDL).

5.2.2. Aspect du sérum à jeun :

• Limpide :

= bilan lipidique normal

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

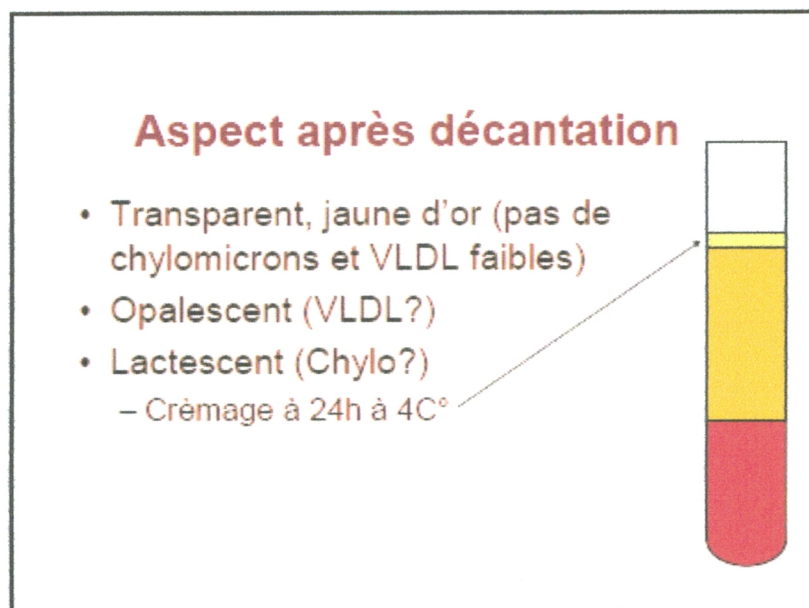
• Opalescent a trouble : Anomalie des TG (VLDL ou défaut d'élimination des CM)

• Lactescent – test de crémage

-- 12 à 24h à 4°C au frigo

-- Anomalie des CM : si anneau lactescent

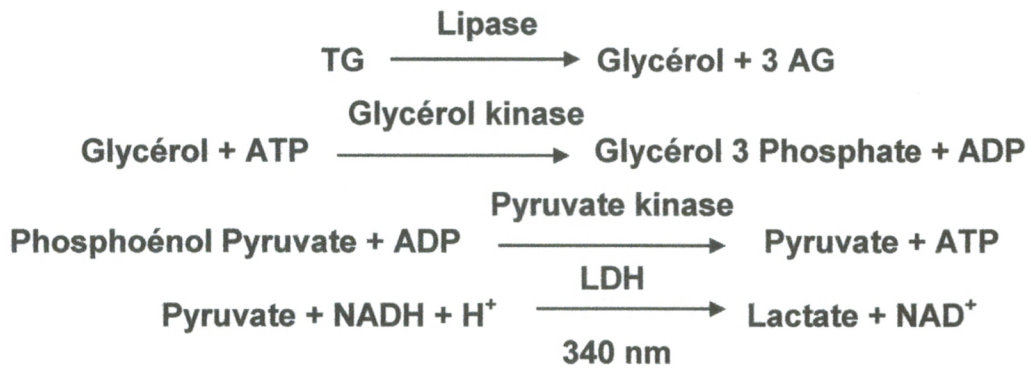
-- Si trouble en dessous : mixte (VLDL + CM)



5.2.3. Dosages des triglycérides totaux

• 90% des cas : technique enzymatique en point final

• Dosage enzymatique du glycérol libéré par une lipase agissant sur les TG.



- Augmentation au cours de la vie.
- Hyperglycémolémie par déficit en glycérol kinase.
- Post prandial : effet pendant 6 heures.

5.2.4. Dosage du cholestérol total

- Méthodes enzymatiques :
 - Utilisation de préparations toutes prêtes
 - Serum + Cholesterol--esterase + cholesterol--oxydase --> H₂O₂
 - H₂O₂ + peroxydase+ chromogène phénolique --> Réaction colorée
 - ! Si hémolyse, bilirubine, vit C ! (facteurs confondants)
- CPG = référence

5.2.5. Dosage du cholestérol HDL

- Précipitation sélective +++
 - Acide phosphotungstique + Mg⁺⁺ -- > Précipitation sauf HDL*
- Dosage direct par des enzymes modifiées/PEG

5.2.6. Dosage du cholestérol LDL

- Estimation par calcul +++
 - Formule de FRIEDWALD : LDL = CT - HDL - TG/2,2 si mmol ou /5 si g/L*
(Si et seulement si TG < 3,75 mmol/l)
 - Formule de PLANELLA : LDL = (0,41 x Chol Tot) - (0,32xTG) + (1,7 x Apo B)*
(Sauf lactescence TG)
- Dosage après ultracentrifugation.
- Dosage direct du cholestérol dans le surnageant.

5.2.7. Dosage des Apoprotéines

- Turbidimétrie, néphélométrie.
- Dosage par techniques immunologiques avec antisérums spécifiques et étalons
- Apo A1 -----> HDL (lipoprotéines antiathérogènes, retour du cholestérol vers le foie)
- Apo B -----> LDL et VLDL (lipoprotéines athérogènes, mauvais cholestérol)
- Lp a : Génétiquement déterminée et fixe

ApoA1 : 1,14 à 1,62 g/l

Apo : 0,7 à 1,3 g/l

Lp(a) <0,30 g/l

- Electrophorèse des lipoprotéines
 - Indication : sérum trouble avec HyperTG +/- Hyper Chol
 - Sur agarose ou polyacrilamide
 - Révélation par le noir soudan
 - Séparation des fractions : qualitatif +++

VI. **Prise en charge thérapeutique :**

6.1. *Schéma thérapeutique et principes généraux :*

1. Confirmer le diagnostic : 2 à 3 prélèvements à quelques semaines d'intervalle. Toutefois, il est approprié d'entreprendre un traitement dans les jours suivant un événement coronarien, même en l'absence d'un bilan fiable.
2. Définir des objectifs de traitement et des valeurs cibles pour le bilan lipidique. On doit aborder le risque cardiovasculaire dans son ensemble avec une approche multifactorielle : arrêt tabagique, activité physique, contrôle de chaque facteur de risque cardiovasculaire.
3. Traiter les causes secondaires de dyslipidémies :
 - Se manifestant en général par une hypertriglycéridémie: diabète - éthyisme - insuffisance rénale chronique- goutte.
 - Se traduisant en général par une hypercholestérolémie: hypothyroïdie - syndrome néphrotique - obstruction biliaire
 - Causes + rares :

- Oestroprogestatifs :

Œstrogènes augmentent les triglycérides mais normalement restent dans les limites de la normale ; augmentation : en général terrain prédisposé.

- Corticoïdes, rétinoïdes, β bloquants non sélectifs, diurétiques thiazidiques

4. Eliminer les autres facteurs de risque modifiables.

5. Procéder a un dépistage auprès de la famille, dans les cas de dyslipidémies primaires.

En situation de prévention primaire :

- Les conseils nutritionnels seront proposés en première intention pour une période minimale de 3 mois. Il sera poursuivi même si l'objectif thérapeutique est atteint.
- Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 3 mois de modifications comportementales durables concernant l'alimentation et l'activité physique, une thérapeutique médicamenteuse visant à obtenir une diminution supplémentaire du LDL doit être instituée, en complément de ces modifications.

En cas de haut risque vasculaire, en prévention secondaire ou risque équivalent :

- Le traitement médicamenteux doit être institué d'emblée, associé aux modifications nutritionnelles et à la prise en charge des autres facteurs de risque (tabagisme, surpoids, sédentarité...).
- La règle générale est d'obtenir des concentrations de LDL inférieures à 1 g/l. mais l'objectif thérapeutique dépend de chaque cas particulier (tolérance du traitement, concentrations initiales de cholestérol).

6.2. Moyens diététiques :

Prise en charge nutritionnelle du patient dyslipidémique :

Le traitement diététique bien conduit peut permettre d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux dans de nombreux cas. Il doit pour cela être instauré avec une motivation suffisante du prescripteur et du patient. Les modifications du régime alimentaire ont pour but essentiellement la diminution de la consommation des graisses d'origine animale, (acides gras saturés), et la correction pondérale si nécessaire. Elles doivent être présentées sous forme positive.

Les modifications du régime alimentaire comprennent 4 catégories de mesures :

1. Une limitation de l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale), au profit des acides gras mono ou polyinsaturés.
2. Une augmentation de la consommation en acides gras polyinsaturés oméga 3 (poissons).
3. Une augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturels (fruits, légumes et produits céréaliers) ;
4. Une limitation du cholestérol alimentaire, voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux.

A ces recommandations, s'ajoute la nécessité de limiter la consommation d'alcool, de contrôler le poids et de corriger une sédentarité excessive.

Le traitement diététique est proposé à tous les patients qui n'ont pas une concentration optimale, correspondant à l'objectif thérapeutique déterminé en fonction des facteurs de risque présents. Il sera poursuivi le plus longtemps possible.

Il est important de ne pas créer de déséquilibre alimentaire notamment en calcium, la consommation des produits laitiers les plus riches en graisses et de ne pas consommer plus de deux œufs par semaine.

- Une prise en charge des facteurs de risque associés est nécessaire : tabagisme, diabète de type 2, HTA
- En dehors des formes familiales de dyslipidémies, pour les patients avec 0 ou 1 facteur de risque cardiovasculaire associé, les modifications nutritionnelles peuvent souvent permettre, à elles seules, d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

Bases de la prise en charge nutritionnelle :

L'hypercholestérolémie justifie, dans un premier temps, une intervention diététique. Cette intervention diététique s'applique également aux sujets âgés, en prenant certaines précautions liées au statut nutritionnel à cet âge.

Les recommandations nutritionnelles pour les patients dyslipidémiques sont simples et comprennent :

Acides gras :

La diminution des apports en graisses saturées (beurre, fromages, viandes grasses, charcuterie) est l'objectif principal. Les graisses insaturées entraînant une diminution du cholestérol total et du LDL-cholestérol, sont donc autorisées dans le régime des patients hypercholestérolémiques. Les graisses insaturées sont de deux types : polyinsaturées (huiles

de tournesol, maïs, colza et margarines préparées avec ces huiles) et monoinsaturées (huiles d'olive et de colza surtout). Par ailleurs les apports lipidiques ne doivent pas dépasser 30% de la ration calorique.

Cholestérol alimentaire :

Même s'il représente une très faible proportion du cholestérol total présent dans l'organisme, le cholestérol alimentaire joue un rôle qualitatif important : il existe une relation entre la concentration sanguine de cholestérol et la consommation alimentaire en cholestérol, surtout chez les patients hypercholestérolémiques. Il convient de diminuer l'apport alimentaire de cholestérol autour de 300 mg/j. Le cholestérol se trouve surtout dans le jaune d'œuf, le beurre, les abats (de 150 à 2000 mg de cholestérol pour 100 g). Quant aux viandes, à la charcuterie, aux laitages non écrémés, ils contiennent environ de 70 à 110 mg de cholestérol pour 100 g de produit.

Néanmoins, il faut retenir que l'influence du cholestérol alimentaire est variable selon les individus et reste le plus souvent nettement inférieure à celle des graisses saturées. La priorité reste donc la diminution des graisses saturées.

Fibres et glucides alimentaires :

L'apport glucidique doit compenser la réduction calorique liée à la restriction lipidique. Les glucides complexes seront préférés aux sucres raffinés. Les apports totaux doivent atteindre 50-55% de la ration calorique totale. Des apports glucidiques élevés ont été associés à des hypertriglycémies et à une diminution des concentrations de HDL-cholestérol. L'apport de certaines fibres alimentaires de l'ordre de 20 à 50 g/jour (son d'avoine, gomme guar, fibres de soja...) peut améliorer le profil lipidique.

Les fruits et légumes sont des sources importantes de vitamines et de fibres alimentaires contribuant à la diminution de l'index glycémique. Des études d'observation ont montré une incidence moindre des accidents coronaires ou vasculaires cérébraux chez les consommateurs habituels de fruits et légumes. Cependant, ces résultats ne démontrent pas formellement, comme un essai d'intervention randomisé, les bénéfices cardiovasculaires des fruits et légumes. Leur apport doit être contrôlé dans les hypertriglycémies car le fructose stimule la synthèse des triglycrides.

Les huiles de poisson :

Les huiles de poisson provenant des mers froides (riches en acides gras DHA et EPA) ont des propriétés hypotriglycémiantes. La consommation d'EPA et de DHA diminue les triglycrides plasmatiques et, à un moindre degré, le HDL-cholestérol. Ils diminuent

également la pression artérielle et la survenue d'arythmies et améliorent l'hémostase. Une consommation régulière de poisson (2 à 3 fois par semaine) est recommandée. Ces objectifs sont atteints en substituant en partie les graisses d'origine animale (beurre, fromages, viandes grasses, charcuterie, les préparations industrielles) par des graisses d'origine végétale (huiles riches en acides gras mono et/ou polyinsaturées, margarines molles) et par le poisson.

Contrôle du poids :

La recherche d'un poids satisfaisant est un objectif prioritaire dans les dyslipidémies, particulièrement dans les formes mixtes et dans l'hypertriglycéridémie isolée.

L'indice de masse corporelle ou IMC (poids/taille²) devrait demeurer, si possible, inférieur à 25 kg/m² chez les patients dyslipidémiques. La diminution du poids s'accompagne généralement d'une diminution modérée de la cholestérolémie et d'une diminution plus franche de la triglycéridémie. Chez le patient obèse, l'amaigrissement s'accompagne d'une augmentation de la concentration de HDL cholestérol circulant.

- La perte de poids est obtenue en diminuant les apports caloriques et en augmentant l'activité physique.
- La diminution des apports caloriques est concentrée sur les aliments de haute densité énergétique, tels que les lipides alimentaires (9kcal/g) et l'alcool (7kcal/g).
- La diminution des graisses saturées, d'origine animale, est la cible privilégiée en raison de ses effets sur le profil lipoprotéique.
- Les apports lipidiques devront être, si possible, entre 30 et 35% de l'apport énergétique total.
- L'activité physique doit être adaptée à l'état physiologique du patient, et notamment à son degré de surcharge pondérale. Elle facilite la perte de poids et le maintien après amaigrissement. Une perte de poids de 10% en 6 mois est un objectif réaliste. Lorsque la perte de poids est achevée, l'objectif devient le maintien d'un poids stable. Pour cela, les aliments riches en lipides devront être remplacés par des légumes, des fruits et des produits céréaliers.
- Il convient également de corriger une surcharge pondérale (IMC \geq 25 kg/m²) et de favoriser la pratique d'une activité physique minimale régulière : la pratique de 30 minutes de marche par jour permet de répondre à cet objectif.

6.3. Moyens médicamenteux :

- Les principales classes de médicaments utilisés dans la prise en charge des différentes dyslipidémies sont :

- Les statines
- Les résines
- Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol
- Les fibrates
- L'acide nicotinique.

● Quand une thérapeutique médicamenteuse est indiquée, il s'agit le plus souvent d'une statine, sauf dans les 3 circonstances suivantes :

- Intolérance aux statines ;
- LDL < 1 g/l associé à des TG élevés et un HDL bas ;
- Hypertriglycéridémie sévère isolée (TG > 4 g/l).

● Les fibrates ne doivent pas être utilisés en première intention dans les hypercholestérolémies pures ou mixtes.

● Le traitement hypolipémiant débute habituellement par les posologies les plus faibles. En l'absence d'évaluation suffisante, l'utilisation de fortes doses, voire de combinaisons thérapeutiques, est à discuter au cas par cas.

● Sont privilégiés les traitements hypolipémiants ayant démontré leur efficacité sur des preuves cliniques (c.-à-d. prévention de la survenue d'événements cliniques cardiovasculaires), par rapport à ceux n'ayant démontré qu'une efficacité sur des critères biologiques.

● L'atteinte de l'objectif thérapeutique ne doit pas se faire au prix d'un traitement hypolipémiant excessif ou mal toléré.

Résine : cholestyramine QUESTRAN^o sachets 4 g 4 à 6/j

- Mécanisme d'action : non absorbée par tube digestif; résine échangeuse d'anions, séquestre les acides biliaires normalement réabsorbés à 95 %, et x 10 l'excrétion fécale des acides biliaires ---> augmente les récepteurs au LDL des hépatocytes, et diminue les LDL, et le catabolisme des LDL oxydées par les macrophages

- Produit : posologie : 16 g / j (4 sachets) --- > Chol - 25 %, LDL - 30%, HDL peut diminuer et triglycérides peuvent augmenter au début

- Incidents, accidents : effets secondaires fréquents et gênants : constipation, météorisme abdominal, nausées, qui s'atténuent après quelques semaines.

- Précautions d'emploi : démarrer progressivement; mais impossibilité de poursuivre chez > 1/3 des patients; prendre au moins 30' avant les aliments. Un artifice : dissoudre dans une quantité suffisante de jus de fruit et absorber progressivement à distance des repas
- Interférences médicamenteuses : peut réduire l'absorption d'autres médicaments --- > les prendre 1 h avant

La mauvaise tolérance de ce produit et l'arrivée de l'ézétimibe en réduisent l'intérêt.

Fibrates de 2e génération : *fénofibrate LIPANTHYL°*

gemfibrozil LIPUR°,

bézafibrate BEFIZAL°

ciprofibrate LIPANOR°

- Mécanisme d'action : entraînent
 - baisse de synthèse hépatique des VLDL
 - modulation de l'expression du gène de la lipoprotéine lipase par l'intermédiaire du PPAR alpha
 - catabolisme accru des LDL par la voie des récepteurs----- > Chol - 25 à 30% LDL - 20 à 30% HDL + 10 à 15% trigl - 40 à 50%

- Produits :

* *LIPANTHYL° gel à 65 100 200 300mg 134 à 200 mg/j en une prise, hypouricémiant et hypofibrinogénémiant.*

* *BEFIZAL° cp 200 400 mg 400mg/j en une à trois prises bien toléré*

* *LIPANOR° gélule 100mg 100mg/j à l'un des repas puissant*

* *LIPUR° gélat 450 mg 900 mg /j en une prise à l'un des repas*

- efficace sur cholestérol et LDL, augmente + HDL

- Incidents, accidents : effets secondaires possibles :

- Asthénie physique ou sexuelle
- Digestifs
- Hépatiques: surveillance des transaminases trimestrielle 1ère année ensuite biannuelle
- Rénaux: " de créatinine si limite, et ajuster posologie
- Biliaires : favorisent la lithiase
- Musculaires: myalgies, rares surveillance CPK et aldolase

- Précautions d'emploi : contre indiqués si insuffisance rénale
- Interférences médicamenteuses : peuvent déplacer d'autres médicaments des protéines plasmatiques (AVK à diminuer d'1/3, furosémide)

Inhibiteurs de l' HMG CoA réductase : statines

- Mécanisme d'action : entraînent une diminution de la synthèse et de la concentration intracellulaire de cholestérol et donc une augmentation du nombre de récepteurs des LDL et de l' épuration des LDL ----> Chol - 30 à 35% LDL - 35 à 55% HDL + 5 à 10% trigl - 10 à 20%

Produits : par ordre chronologique de mise sur le marché:

simvastatine 20mg ZOCOR° (MSD) comarketing LODALES° (Sanofi)

10 à 40 mg / j progressivement une prise le soir

pravastatine 20 mg ELISOR° (BMS) comarketing VASTEN° (Aventis)

10 à 40 mg / j progressivement une prise le soir

fluvastatine 20 et 40 mg LESCOL° (Novartis) comarketing FRACTAL° (Sinbio)

atorvastatine 10 et 40 mg TAHOR° (Pfizer)

rosuvastatine 5, 10 et 20 mg CRESTOR° (AstraZeneca) la plus puissante. Sa prescription à 10 mg ou plus est limitée, en raison d'un risque de rhabdomyolyse avec des posologies > 20 mg : en deuxième intention, après échec d'une autre statine, et en ne dépassant pas 20mg, sauf avis d'un spécialiste).

- Incidents, accidents : effets secondaires possibles : surtout digestifs et musculaires :

- Digestifs : élévation des transaminases hépatiques : 0,5 – 2% des cas, dose dépendante

- Musculaires : élévation de CPK, dose dépendante ; arrêt si > 5 x N et/ou myalgies, rhabdomyolyses : myalgies + CPK > 10xN +/- insuffisance rénale, rare, parfois fatale, osites (myalgies + élévation modérée de CPK) : 0,08%, algies et/ou faiblesse musculaire isolées à CPK normale : 5%

- Circonstances favorisantes : antifongiques, fibrates associés, anti VIH, macrolides, vérapamil, codarone, alcool, jus de pamplemousse, et diverses pathologies : hypothyroïdie, diabète, insuffisance rénale, sujet âgé

- Surveillance au début du traitement des transaminases (6e semaine puis tous les 3 mois) , et de CPK, puis 2/an ; arrêt si x 3.

- Précautions d'emploi : contre indication : femme en période d'activité génitale si pas de contraception, cholestase
- Interférences médicamenteuses : - augmentent l'effet de warfarine
- Intérêt : les grands essais thérapeutiques médicamenteux ont montré un bénéfice clinique indiscutable, de grande amplitude, chez les patients vasculaires et coronariens, ou à haut risque cardiovasculaire. Ce bénéfice est directement corrélé à l'abaissement du LDL cholestérol et de la CRP.
- Plus il y a de facteurs de risque, plus le bénéfice des statines est net.

Les modifications observées des plaques d'athérome (aorte en IRM, coronaires par écho endocoronaire), sous traitement sont de moindre amplitude.

L'importance du bénéfice clinique, par rapport à la modicité des modifications anatomiques, laisse penser que ces médicaments ont non seulement un effet sur la progression de la plaque mais aussi un effet sur d'autres facteurs, comme la fonction endothéliale, la vasomotricité artérielle, la thrombogénicité et l'inflammation avec diminution du risque de rupture de la plaque.

Ezétimibe : EZETROL° cp à 10 mg

- Mécanisme d'action : inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire et biliaire. Entraîne : une baisse de 17% à 25% du cholestérol LDL utilisé seul ou en association à une statine, une baisse de 10% des triglycérides, et une augmentation de 2% du HDL cholestérol. .
- Indiqué en association avec une statine chez les patients présentant une hypercholestérolémie primaire pour lesquels la statine seule est insuffisante, ainsi qu'en monothérapie chez les patients chez qui une statine est mal tolérée ou inappropriée.
- Incidents, accidents : effets secondaires possibles : élévation des transaminases hépatiques : surveillance, surtout si associé à une statine ; arthralgies, dorsalgies
- Contre-indication : insuffisance hépatique ; et pour le moment, l'association à un fibrate.
- Interférences médicamenteuses : cholestyramine, gemfibrozil et cyclosporine modifient le taux sanguin.

Acide nicotinique NIASPAN° forme retard. 1 à 2g/j

Il augmente le HDL-Cholestérol de 15 à 35%, baisse les triglycérides et la Lp(a), et légèrement le LDL-Cholestérol.

Tolérance imparfaite en raison d'effets secondaires : flush, prurit, élévation des transaminases.

Débuter le traitement progressivement. En comparaison : fibrates : + 5-15% ; statines : +5-10%, alcool : +5-15%.

VII. Surveillance du traitement et suivi :

- Le traitement est poursuivi au long cours et est réévalué périodiquement.
- L'efficacité maximale du traitement est obtenue en 4 semaines environ.
- La surveillance de l'efficacité et de la tolérance commence entre 1 et 3 mois après le début du traitement.
- Les effets secondaires des hypolipémiants, survenant fréquemment à fortes posologies :
 - Digestifs pour la cholestyramine (constipation)
 - Hépatiques et musculaires pour les fibrates et les statines
- La surveillance hépatique et musculaire des statines est codifiée et, par extension, la surveillance des fibrates suit les mêmes règles.

7.1. Surveillance hépatique : transaminases

Un contrôle des transaminases est impératif au moins une fois dans les 3 mois (de préférence à 1 mois) suivant l'instauration du traitement.

Si les transaminases étaient normales et en l'absence de point d'appel, un contrôle annuel est recommandé.

L'arrêt du traitement est justifié en cas d'augmentation persistante (contrôlée à 1 mois) des ASAT ou ALAT $> 3 \times N$.

7.2. Surveillance musculaire : CPK

Un dosage des CPK avant traitement est nécessaire uniquement dans les situations à risque suivantes :

- Insuffisance rénale.
- Hypothyroïdie.
- Antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique
- Antécédents personnels d'effets indésirables musculaires avec un fibrate ou une statine
- Abus d'alcool
- âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.

Tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK.

A l'inverse, en l'absence de signe clinique, la surveillance systématique des CPK n'a pas d'intérêt démontré.

Des atteintes musculaires (myalgies et rhabdomyolyses) ont également été observées sous Ezetimibe, seul ou associé à une statine.

7.3. Interactions médicamenteuses

Le risque d'interactions médicamenteuses nécessite d'être vigilant lorsque de telles associations sont prescrites : statine + fibrate, fibrate + AVK, ou cholestyramine + autre médicament.

7.4. Adaptations nécessaires aux populations spécifiques :

7.4.1. Enfant

L'hyperlipidémie de l'enfant est une pathologie rare qui nécessite une prise en charge spécialisée.

Le dépistage doit être ciblé. Il est seulement justifié chez les enfants à risque, en raison d'un surpoids ou d'antécédents familiaux (hypercholestérolémie familiale ou antécédents vasculaires précoces).

L'enfant doit bénéficier de recommandations diététiques. La prescription d'un hypolipémiant relève d'un avis spécialisé. Elle est réservée, en règle générale, aux formes familiales avec une élévation importante du LDL-cholestérol.

7.4.2. Sujet âgé

Les résultats de nouvelles études d'interventions réalisées en prévention secondaire confirment les bénéfices de la prévention cardiovasculaire chez les patients âgés de 70 à 80 ans et conduisent à appliquer les mêmes règles de prise en charge que chez les sujets plus jeunes.

Chez les sujets âgés de plus de 80 ans, les critères permettant la prolongation du traitement en prévention primaire sont :

- le cumul de facteurs de risque,
- l'absence de pathologie non cardiovasculaire réduisant notablement l'espérance de vie,
- une bonne tolérance du traitement.

7.4.3. Dyslipidémie et syndrome métabolique

Le syndrome métabolique intègre habituellement dans sa définition, une augmentation du tour de taille, des concentrations de triglycérides élevées, des concentrations de HDL-cholestérol basses, une élévation de la pression artérielle et des anomalies de la régulation glycémique incluant une insulino-résistance.

Le cumul de ces facteurs de risque est associé à un risque cardiovasculaire élevé.

La prise en charge du syndrome métabolique fait appel à des mesures diététiques et à l'activité physique. A l'heure actuelle, aucun médicament n'a d'indication spécifique dans le traitement du syndrome métabolique.

La stratégie thérapeutique consiste à prendre en charge individuellement chaque facteur de risque.

7.4.4. Diabétiques de type 2 :

Se référer aux recommandations spécifiques du traitement chronique du patient diabétique et instaurer un schéma réduisant le taux élevé du bilan lipidique perturbé vue que le diabétique est un malade à risque.

7.4.5. Sujets atteints du VIH

Les sujets atteints du VIH ont actuellement une survie prolongée et certaines données suggèreraient qu'ils ont un risque cardiovasculaire augmenté.

Leur affection et les traitements utilisés pour la traiter favorisent les hyperlipidémies, notamment les hypertriglycéridémies parfois sévères.

Il convient de tenter d'optimiser le traitement en identifiant une combinaison antirétrovirale ayant la même efficacité et un effet dyslipidémiant moindre.

En cas d'échec, ces patients doivent être traités comme les autres patients, en choisissant les hypolipémiants présentant le risque le plus faible d'interactions médicamenteuses avec les traitements du SIDA.

7.4.6. Hyperlipidémies secondaires ou iatrogènes

Les hyperlipidémies secondaires (hypothyroïdie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, cholestase...) ou iatrogènes (corticoïdes, contraception oestro-progestative, rétinoïdes, antirétroviraux...) ne doivent pas donner lieu à des prescriptions d'hypolipémiants, sans traiter la maladie causale ou arrêter le traitement responsable, dans la mesure du possible.

VIII. Conclusion

Le bilan en première intention doit consister en une EAL (Exploration d'une Anomalie Lipidique) comportant la détermination des concentrations du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-cholestérol par une méthode adéquate, afin de permettre le calcul du LDL-cholestérol

Le risque cardiovasculaire est déterminé chez les patients dyslipidémiques, non seulement par le niveau des lipides sériques, mais plus encore par l'existence d'une atteinte cardiovasculaire et/ou la présence de facteurs de risque associés : l'âge, le sexe masculin, l'hérédité, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, sont des facteurs de risque reconnus comme majeurs et indépendants dans la plupart des études épidémiologiques prospectives.

PARTIE II :
HYPERTENSION ARTERIELLE :

I. Introduction :

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité en Algérie et sont responsables de 35% des décès, soit 17.000 chaque année.

L'hypertension artérielle, méconnue chez deux patients sur trois, atteint 36% de la population adulte et dépasse 50% chez les patients de plus 55 ans

Or, chez 2 patients traités sur 3, l'hypertension n'est pas suffisamment contrôlée et ce chiffre est encore plus élevé pour les patients à haut risque cardiovasculaire : 85 % des diabétiques et 95 % des insuffisants rénaux.

Dans ce contexte, une mobilisation de l'ensemble des professionnels de santé pour une meilleure prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle semble nécessaire.

Le pharmacien a toute sa place dans l'éducation du patient hypertendu, notamment en ce qui concerne le bon usage et l'observance des traitements, les mesures hygiéno-diététiques et l'automesure tensionnelle.

II. Définition et étiologies

Selon les critères de l'OMS, l'hypertension artérielle se définit par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg. Classiquement, on distingue deux grands types d'HTA chez l'homme: l'HTA essentielle et l'HTA secondaire.

L'HTA essentielle concerne environ 95% des malades et est idiopathique c'est à dire que ses causes sont inconnues. Toutefois, plusieurs circonstances associées statistiquement à la survenue de ce type d'HTA ont été identifiées et constituent des facteurs de risque.

Ces facteurs de risque incluent :

- **l'âge** : il est bien établi que la pression artérielle augmente avec l'âge. Cette augmentation est continue pour la pression artérielle systolique alors que la diastolique s'abaisse après 60 ans probablement par un système de rigidification des artères.
- **le sexe** : le niveau tensionnel des hommes est supérieur à celui des femmes jusqu'à 50 ans, et inversement au delà.
- **l'hérédité** : l'existence d'une influence génétique du niveau de la pression artérielle a été démontrée par de nombreuses études familiales. Pour ce type d'étude, il faut pouvoir isoler l'influence du patrimoine génétique de l'environnement partagé par la famille. Pour ce faire, on a étudié des jumeaux monozygotes (ou vrais jumeaux dont le patrimoine génétique est le même) et des jumeaux dizygotes (faux jumeaux qui n'ont que la moitié de leurs gènes en commun), ainsi que les enfants placés dans des familles d'adoption. Les résultats montrent

qu'environ 30 % de la variation de la pression artérielle est génétiquement déterminée (Ward, 1995).

- **l'alimentation** : Le facteur le plus étudié a été la consommation de sel alimentaire (NaCl) dont l'importance pourrait, sinon déclencher, de moins entretenir une HTA. Une étude finlandaise a montré que la réduction de la consommation de sel (de 30 à 35% sur 30 ans) en Finlande s'est accompagnée de la baisse de plus de 10 mmHg de la pression artérielle moyenne de la population, d'une chute de 70 à 80% de la fréquence des accidents vasculaires cérébraux et des accidents coronariens, et de l'augmentation de l'espérance de vie de 6 à 7 ans (Karppanen et Mervaala, 2006). Une autre étude en Chine a montré qu'une réduction de la consommation de sel sur 4 ans était suivie d'une diminution de la pression artérielle de 3 mmHg (Tian et coll., 1995). La consommation chronique d'alcool entraîne également un accroissement du niveau tensionnel. Une consommation d'alcool supérieure à 2 verres par jour s'accompagne d'une élévation de la pression systolique en moyenne par rapport à une consommation plus limitée d'alcool (Klatsky, 2004). Une étude américaine a également montré une augmentation du risque d'hypertension chez des patients consommant de l'alcool quotidiennement et en dehors des repas par rapport à des patients ne consommant de l'alcool que le week-end ou pour accompagner un repas (Stranges et coll., 2004). Un autre facteur alimentaire est la consommation d'acides gras et plus précisément la balance entre acides gras polyinsaturés et saturés. Une consommation trop importante d'acides gras saturés versus polyinsaturés augmente le risque de développer de l'HTA et a contrario une augmentation de la consommation d'acides gras polyinsaturés prévient l'augmentation de la pression artérielle (Grynberg, 2005).
 - **le surpoids** : l'existence d'une relation quasi linéaire entre obésité et prévalence de l'hypertension artérielle est une réalité épidémiologique quasi universelle.
 - **le diabète** : le taux d'hypertension est de 1,5 à 3 fois plus élevé chez les patients diabétiques (Stévenin et coll., 2002).
 - **la sédentarité** : l'activité physique permet de diminuer la pression artérielle et cela indépendamment d'une quelconque perte de poids (Whelton et coll., 2002). Une méta-analyse de 54 études contrôlées et randomisées montre une diminution de la pression systolique de 3,8 mmHg et diastolique de 2,6 mmHg chez des individus pratiquant un exercice aérobie par rapport à des contrôles (Whelton et coll., 2002).
- Il a été montré que l'activité physique permettait également de diminuer la résistance vasculaire en diminuant l'activité du système nerveux sympathique, la concentration plasmatique de la noradrénaline étant diminuée chez les individus pratiquant l'activité physique. Une diminution de l'activité plasmatique de la rénine est également observée ce

qui peut être du à la réduction du tonus sympathique (Kohno et coll., 1997). Il a aussi été montré une corrélation entre la pratique de l'exercice et une diminution de la résistance à l'insuline et une amélioration de la fonction endothéliale ce qui pourrait participer à la réduction de la pression artérielle (Higashi et coll., 1999 ; Rheume et coll., 2002).

- **le tabagisme** : le fait de fumer multiplie par 2 ou 3 le risque de développer une hypertension mais cette augmentation du risque diminue rapidement après l'arrêt du tabagisme (retour à la normale en 2 à 3 ans) (Sleight, 1993). Cet effet du tabac est du à la nicotine.

Cette dernière agit directement sur les artères en augmentant de façon transitoire la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Ce rétrécissement des artères est particulièrement perceptible lors de la première cigarette de la journée. L'effet se dissipe ensuite au bout d'une trentaine de minutes, mais la pression augmente progressivement tout au long de la journée, pour retrouver son niveau de base pendant le sommeil (Groppelli et coll., 1992).

Une publication de 2010 rappelle tous ces facteurs de risques en recommandant leur diminution afin de prévenir et de traiter l'HTA (Hackam et coll., 2010).

Dans l'HTA secondaire, plusieurs causes curables ou non peuvent être à l'origine de l'hypertension :

- Alcool
- HTA iatrogène (AINS, contraception oestro-progestative, corticoïdes, ciclosporine, tacrolimus, vasoconstricteurs nasaux, etc.)
- HTA toxique (régilisse, ecstasy, amphétamines, cocaïne, etc.)
- Maladies rénales, insuffisance rénale
- Sténose de l'artère rénale
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Hyperaldostéronisme primaire
- Phéochromocytome
- Coarctation de l'aorte (passée inaperçue dans l'enfance)
- Formes monogéniques d'HTA qui sont rares

III. Epidémiologie

Dans le monde, plus d'un adulte sur trois souffre d'hypertension artérielle, un état pathologique à l'origine de la moitié environ des décès dus aux accidents vasculaires

cérébraux et aux cardiopathies. On considère qu'elle a été directement responsable de 7,5 millions de morts en 2004, soit près de 13% de l'ensemble des décès dans le monde.

Dans presque tous les pays à haut revenu, son diagnostic généralisé et son traitement avec des médicaments peu chers ont entraîné une baisse spectaculaire de la valeur moyenne de la tension artérielle dans les populations, ce qui a contribué à une diminution du nombre des décès dus aux cardiopathies.

Par exemple en 1980, près de 40% des adultes dans la Région OMS de l'Europe et 31% des adultes dans la Région OMS des Amériques avaient de l'hypertension artérielle. En 2008, les chiffres avaient été ramenés à moins de 30% et de 23% respectivement.

En revanche, dans la Région OMS de l'Afrique, on estime que plus de 40% (voire jusqu'à 50%) des adultes dans de nombreux pays ont de l'hypertension artérielle et cette proportion augmente.

IV. Classification de l'hypertension

La classification de l'hypertension présentée au tableau 1 est valable pour les adultes.

	Tension artérielle Systolique	Tension artérielle Diastolique
Optimale	<120 mm Hg	<80 mm Hg
Normale	120–129 mm Hg	80–84 mm Hg
Normale haute	130–139 mm Hg	85–89 mm Hg
Stade 1	140–159 mm Hg	90–99 mm Hg
Stade 2	160–179 mm Hg	100–109 mm Hg
Stade 3	≥180 mm Hg	≥110 mm Hg
Hypertension systolique isolée	≥140 mm Hg	<90 mm Hg

Tableau 1. Tension artérielle et classification de l'hypertension pour adulte

L'hypertension se définit comme une tension systolique ≥140 ou diastolique ≥90 mm Hg lors de >2 mesures ou ≥160/120 mm Hg lors d'une seule mesure au repos ou pour une hypertension traitée.

Les qualificatifs «légère», «modérée» ou «grave» ne s'utilisent plus pour l'hypertension, car ils n'ont aucune corrélation avec le risque cardiovasculaire. Une hypertension «Légère» par exemple représente un risque cardiovasculaire élevé en présence d'atteintes

d'organes cibles, et à l'inverse une ascension «modérée» de la tension artérielle sans autre facteur de risque ni atteintes d'organes cibles ne représente qu'un faible risque cardiovasculaire.

Plus la tension artérielle est élevée, plus le risque de maladies cardiovasculaires et rénales est lui aussi élevé. Ce risque commence à augmenter déjà avec des valeurs normales, même si la courbe est relativement plate. C'est pour cette raison que les directives américaines ne font pas seulement la distinction entre tension artérielle normale et plus ou moins fortement augmentée, mais utilisent également le terme de «pré hypertension».

La tension systolique à partir de 50–55 ans a une valeur prédictive d'accidents coronariens plus importante que la diastolique, car cette dernière a plutôt tendance à diminuer non pas comme résultat du traitement mais comme signe d'artériopathie.

Les valeurs tensionnelles normales ou objectifs thérapeutiques sont les suivantes:

- <140 et <90 mm Hg pour les mesures au cabinet (<130 et <80 mm Hg dans le diabète, chez les patients à risque cardiovasculaire élevé et très élevé, dans l'insuffisance rénale, l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, la microalbuminurie, la protéinurie et pour la prévention de la progression d'une insuffisance cardiaque);
 - <130–135 et <85 mm Hg pour l'automesure et la moyenne sur 24 heures;
 - <125–130 et <80 mm Hg pour la moyenne sur 24 heures.
- **Valeurs tensionnelles très élevées, crise hypertensive** Il n'y a pas de données fiables ni très nombreuses sur la crise hypertensive au cabinet médical. Les données des hôpitaux et consultations spécialisées sont rares. Les définitions sont généralement floues. Selon les sources, il y a crise hypertensive à partir de 180–220 mm Hg de systolique ou 110–120 mm Hg de diastolique.

De loin pas toute tension artérielle de plus de 180/ 110 mm Hg est une crise hypertensive selon le «hypertensif emergency» avec les symptômes douleur thoracique, dyspnée ou déficits neurologiques, ou selon la «Hypertensive urgency» plus bénigne. Dans l'expérience des médecins traitants, il s'agit la plupart du temps d'ascensions asymptomatiques et passagères, non uniques, dans le cadre par ex. de situations blouse blanche très importantes ou d'une mauvaise observance. Il n'y a pas de données sur cette observation importante en pratique. Une étude est en cours à ce

propos auprès de médecins de famille suisses.

Hypertension de stress :

L'importance de valeurs tensionnelles augmentant fortement à l'effort physique ou sous tout autre stress (en règle générale >200/110 mm Hg) fait l'objet de controverses. Une certaine valeur pronostique de ces valeurs est éventuellement donnée si la tension artérielle au repos est légèrement augmentée, sans oublier que la mesure de la tension artérielle à l'effort peut s'avérer difficile.

Différentes formes d'hypertension selon la technique de mesure :

Selon que l'augmentation de la tension artérielle est constatée au cabinet, à domicile ou sur l'enregistrement sur 24 heures, qu'il y ait ou non un traitement anti-hypertenseur, différentes formes d'hypertension peuvent être distinguées.

Personnes non traitées :

1. Tension artérielle normale :

Tension artérielle normale au cabinet et sur 24 heures.

2. Hypertension isolée du cabinet ou de la blouse blanche :

Les valeurs augmentées au cabinet mais normales sur 24 heures sont fréquentes, avec une incidence d'au moins 20%, et elles le sont légèrement surtout chez les femmes, les personnes âgées et les non-fumeurs. Le fait de dépister une hypertension au cabinet ou de la blouse blanche permet d'éviter des traitements inutiles. Mais d'autres investigations sont nécessaires pour ce qui est des facteurs de risque et les atteintes d'organes cibles, plus fréquents que chez les vrais normo-tendus. L'appellation «hypertension isolée du cabinet» a la préférence depuis peu.

3. Hypertension masquée ou hypertension isolée sur 24 heures («white-coat normotonie»)

L'hypertension masquée est définie comme une tension artérielle normale au cabinet mais augmentée sur 24 heures. Elle est difficile à étudier car il faut recruter des personnes normo-tendues pour des mesures sur 24 heures; son pronostic est plus mauvais que celui d'une tension artérielle véritablement normale (tension normale à long terme). L'hypertension masquée est étonnamment fréquente, chez 20% au moins et surtout chez les hommes fumeurs.

V. Physiologie de la tension artérielle :

La pression artérielle (PA) est la pression qui règne dans les vaisseaux artériels systémiques. Elle est la résultante de deux phénomènes : l'énergie fournie par le travail cardiaque et la résistance opposée par les artéroles périphériques. Ainsi, elle représente un paramètre dynamique régulé par de nombreux facteurs. La connaissance de ces facteurs de régulation a de nombreuses applications physiopathologiques (ex : HTA secondaires) et thérapeutiques (ex : traitement des HTA idiopathiques représentant 90 % des HTA demeurent d'origine inconnue : médicaments qui agissent sur la vasomotricité = I.C, IEC, sur le métabolisme sodé = diurétiques, sur l'inotropisme et Fc = B- bloquant, antihypertenseur centraux).

5.1. Facteurs déterminants de la PA :

- La PA est égal au produit du débit cardiaque Q_c par les résistances artérielles R :

$$PAS = Q_c \cdot R$$

5.1.1. Le débit cardiaque : produit du volume d'éjection systolique par la fréquence cardiaque :

$$- Q_c = F_c \times VES$$

- Ces deux facteurs varient dans le même sens et sont sous contrôle du système neurovégétatif :

A- Fréquence cardiaque : elle dépend de l'activité du tissu nodal, qui est équilibrée par deux tonus permanents : le cardio-accélérateur sympathique et le cardio-modérateur parasympathique, qui est dominant dans les conditions normales.

B- Le volume d'éjection systolique V.E.S :

$VES = VTD - VTS$, il est fonction de :

- La précharge (VTD) : dépend de la pression de remplissage, elle-même fonction du retour veineux et donc de la volémie, et la compliance des ventricules.

- La post-charge : dépend des résistances artérielles systémiques (RAS)

- La contractilité myocardique (inotropisme) : qui peut être renforcée par le sympathique.

5.1.2 Les résistances artérielles :

- Selon Poiseuille, elles sont proportionnelles à la viscosité et à la longueur du vaisseau et inversement à son rayon : $R = 8\Omega.L / \pi.r^4$

* La longueur du V_x : constante.

* La viscosité : ne varie que dans certaines circonstances pathologiques : polyglobulies.

* Seul le calibre peut faire varier la pression. Sa variation est assurée par les artéroles essentiellement (car elles ont une importante musculature lisse).

- Certains territoires participent de façon préférentielle à l'adaptation de la pression artérielle

systemique (PAS) (tissu cutané et mésentérique), d'autres peu (rein, cerveau) et d'autres ont une hémodynamique propre ne tenant compte que de leurs propres besoins métaboliques locaux (coronaires et muscles en activité)

- La vasoconstriction est permanente, alors que la vasodilatation est purement passive.
- Le rôle du sympathique vasoconstricteur est prédominant, alors que le parasympathique ne participe pas à la régulation de la PAS car il n'entraîne que des vasodilatations locales.
- Une autorégulation (intrinsèque) ainsi que des facteurs humoraux interviennent également.

5.1.3 Autres facteurs :

La distensibilité de la paroi artérielle :

- Elle amortit les variations de pression instantanées. Elle assure l'écoulement sanguin au cours de la diastole en restituant l'énergie emmagasinée lors de la systole.

5.2. La régulation de la PAS : on distingue :

5.2.1. La régulation nerveuse : rapide, agit sur la vasomotricité et le débit cardiaque.

A- Elle met en jeu les barorécepteurs de façon réflexe. L'arc réflexe comprend :

- **Les barorécepteurs (BR)** : de la crosse aortique et du sinus carotidien, renseignent les centres sur TA.

- **Les afférences** : se font respectivement par le nerf de Ludwig-Cyon et de Hering qui rejoignent le IX et le X.

- **Les centres** :

* le noyau sensitif du X (noyau du Fx. solitaire), relié par deux voies synaptiques à :

* centre parasympathique cardiomodérateur : ny. Dorsal du X (CPE) : situé dans le bulbe.

* centres sympathiques cardioaccélérateurs et pressifs : situé dans le bulbe et la colonne intermedio-latérale de la moelle.

- **Les efférences** :

* se font par le nerf vague (pour le parasymp.), qui se terminent dans le tissu nodal.

* pour le sympathique (Fx bulbo- spinal → corne lat. → chaîne sympathique), rejoignent le cœur et les vaisseaux.

- **Mise en jeu** : les centres sont renseignés en permanence par les barorécepteurs sur le niveau tensionnel :

* Toute ↑ de PAS stimule les BR qui renforcent le tonus cardiomodérateur et inhibent le tonus sympathique, ce qui entraîne une ↓ Fc et vasodilatation.

* Réciproquement, une ↓ PAS a les effets inverses : une ↑ Fc et vasoconstriction.

* Les BR répondent aux variations tensionnelles transitoires. Ils peuvent s'ajuster à un niveau tensionnel pathologique (HTA) et deviennent inefficaces.

B- D'autres voies réflexes : interviennent :

- Chémorécepteurs du glomus carotidien : hypoxie- hypercapnie- baisse du PH, élèvent la PAS.
- Réflexe oculo-cardiaque- Réflexe laryngé : diminue la PAS,
- Réflexe Bainbridge augmente la PAS par augmentation de la Fc.

C- Mise en jeu central : les centres régulateurs sont directement stimulés par l'anoxie, hypercapnie et la baisse du PH (essentiellement dans les conditions pathologiques) : ↑ PAS.

D- Mise en jeu intercentrale : les centres sont également influés par :

- Les centres voisins : respiratoires – thermorégulation
- Le cortex : émotions : ↑ PAS ; la peur : ↓ PAS.

5.2.2. Régulation hormonale à moyen et à long terme :

A- Système rénine – angiotensine – aldostérone (SRAA) :

- L'appareil juxta-glomérulaire sécrète la rénine sous l'influence des variations de pression régnant dans l'artériole afférente. L'hypovolémie provoque la sécrétion de rénine qui attaque l'angiotensinogène hépatique donnant l'angiotensine I transformée en angiotensine II sous l'effet d'une enzyme de conversion. L'angiotensine II est hypertensif par une vasoconstriction intense et en stimulant la sécrétion de l'aldostérone.
- La sécrétion de rénine est également stimulée par les catécholamines (récepteurs $\beta 2$). Elle est également dépendante du débit sodé dans l'artériole afférente et TCD (Tube Contourné Distal), participant à la régulation de la filtration glomérulaire.

B- L'aldostérone :

Intervient sur la PAS en contrôlant la volémie lié au mouvement du Na^+ :

- Sa sécrétion est mise en jeu par SRAA et par la ↓ du rapport Na^+/K^+ dans le plasma.
- Elle ↑ la réabsorption de Na^+ dans le tubule distal et donc ↑ de la PAS.

C- Les catécholamines :

- Libérés par la médullosurrénale qui renforce la réaction de « fuite ou de lutte » amorcée par le sympathique en cas de stress. Elles sont hypertensives par : la vasoconstriction $\alpha 1$ et

l'augmentation de la Fc et de la force de contractilité myocardique qu'elles occasionnent $\beta 1$ et en stimulant la rénine.

D- Peptide atrial natriurétique (PAN) :

- Sécrété par les myocytes auriculaires en cas d'augmentation de la volémie ou d'hypertension auriculaire, entraîne une vasodilatation et une excrétion hydrosodée (\downarrow volémie). Ce qui concourt à la normalisation de la PAS.

E- Hormone antidiurétique (ADH) :

- Sécrétée par la neurohypophyse en cas d'hypovolémie ou d'hyperosmolarité >280 mol/kg d'eau, l'ADH entraîne une réabsorption d'eau pure au niveau du tube collecteur et une vasoconstriction (surtout : peau et rein) : \uparrow PAS.

F- Les prostaglandines (PG) rénales : I2, E2, D2, vasodilatateur.

G- Facteurs endothéliaux :

- L'endothéline : puissant vasoconstricteur.

- L'oxyde nitrique (NO): vasodilatateur.

5.2.3. Il existe une régulation intrinsèque de la PAS:

A- Autorégulation myogénique :

- C'est la réponse propre des fibres musculaires lisses à l'étirement :

* Quand la PAS \uparrow ces fibres se contractent et inversement; Quand la PAS \downarrow elles se relâchent.

* Le but c'est de maintenir un débit de perfusion constant.

* Efficace pour une PAS entre 80 et 160 mmHg.

B- Autorégulation chimique :

- Facteurs métaboliques vasodilatateurs : anoxie, hypercapnie, \downarrow PH, ions K^+ , Ac lactique, leur effet nécessite un temps de latence et dure un certain moment.

- Facteurs humoraux vasodilatateurs : Bradykinine (kininogène, kallikreine, bradykinine).

- Facteurs humoraux constricteurs : sérotonine des plaquettes.

5.3. Conclusion :

- La PAS est régulée en permanence. Cette régulation est :

· A court terme nerveuse :

* Le sympathique à des actions vasculaires et cardiaques : \uparrow PAS.

* Le parasympathique a des actions cardiaques essentiellement et ↓ PAS.

• A moyen terme humorale : par le SRAA et autres (PAN, Kinines, PG, NO,)

• A long terme rénale : contrôle de la volémie par l'ADH et l'aldostérone.

- La connaissance de la régulation de la PAS : a de nombreuses applications physiopathologiques (ex : HTA secondaires) et thérapeutiques (ex : traitement des HTA idiopathiques : médicaments qui agissent sur la vasomotricité = I.C, IEC, sur le métabolisme sodé = diurétiques, sur l'inotropisme et $F_c = \beta$ bloquant, antihypertenseur centraux).

- Néanmoins, 90% des HTA demeurent d'origine inconnue (essentielle ou idiopathique)

- La PSA peut également être perturbée dans le sens d'une diminution lorsque les capacités du sympathique sont dépassées dans l'état de choc, et là aussi on a de nombreuses implications thérapeutiques : remplissage, inotropes positifs, drogues vasoactives,...etc.

VI. Physiopathologie de l'Hypertension Artérielle :

On parle de l'hypertension artérielle à partir PAS > 140 mmHg et une PAD > 90 mmHg.

L'hypertension artérielle est d'origine multifactorielle. Dans plus de 90 % des cas, l'HTA est « essentielle » c'est-à-dire sans cause définie. Des facteurs génétiques (hérédité) et environnementaux (habitude alimentaire, activité) pourraient être impliqués. Dans près de 10 % des cas, il existe une cause identifiable à l'HTA qu'il faut rechercher pour la traiter. Ainsi, différentes hypothèses sont envisagées. Il pourrait exister un défaut congénital touchant les échanges tubulaires du sodium (canal sodique épithélial, adducine), la dynamique intrarénale ou encore les protéines contractiles de la cellule musculaire lisse (phosphorylation de la myosine ou des protéines d'interaction, calponine et caldesmone).

7.2. Incrimination des systèmes vasopresseurs

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

L'action de l'angiotensine II dépend de la présence des récepteurs AT1 et AT2 sur les cellules cibles. L'angiotensine II est la plus puissante de l'organisme pour réguler le tonus, vasoconstricteur et agit sur le bilan sodé en réabsorbant le sodium au niveau du tube contourné distal et en agissant sur la sécrétion d'aldostérone, qui entraîne une réabsorption de sodium au niveau du tube contourné proximal. Expérimentalement, l'ischémie rénale entraîne une augmentation de la sécrétion de rénine, et une HTA. Chez l'homme, l'hypertension rénovasculaire par sténose de l'artère rénale, s'accompagne d'une hypersécrétion de rénine. Dans les autres types d'HTA, la rétention sodée est liée à un hyperaldostéronisme secondaire qui déprime la sécrétion de rénine. Par le même mécanisme, dans le syndrome de Conn (hyperaldostéronisme primaire), la rénine est basse.

Le système nerveux sympathique :

Il agit directement sur les vaisseaux via les récepteurs alpha 1 et indirectement via le SRAA. La libération des catécholamines, stockées sous forme de granules dans la médullo-surrénale et les terminaisons sympathiques, est modulée par les prostaglandines produites par le tissu cible et par des récepteurs alpha et, bêta-adrénergiques pré-synaptiques. Le rôle du système adrénergique dans l'HTA est confirmé par le phéochromocytome, par l'hypersensibilité à l'adrénaline dans l'HTA essentielle, par l'action hypotensive de nombreux médicaments agissant sur les catécholamines ou leurs récepteurs (α-bloquants et antihypertenseurs centraux) et par l'existence d'une augmentation des catécholamines plasmatiques dans 30 à 50 % des HTA essentielles permanentes ou labiles. Sur des modèles expérimentaux, on a aussi retrouvé une augmentation du nombre de neurones corticaux adrénergiques.

7.2. Incriminations des systèmes déresseurs

Le système kinine-kallicréine :

C'est un véritable système à activation et régulation locales du rein. Les kinines entraînent une vasodilatation rénale. Les bradykinines modifient la perméabilité à l'eau du canal collecteur, inhibent la résorption de chlorure de sodium au niveau du canal collecteur cortical et stimulent la production de substances vasodilatatrices telles que le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline.

Les prostaglandines :

Elles sont fabriquées par le rein et ont une action vasodilatatrice en particulier quand le flux sanguin rénal est menacé et que les systèmes de vasoconstriction sont stimulés. On a aussi incriminé des anomalies de la réactivité vasculaire et une dysfonction endothéliale : l'endothélium joue un rôle clé dans la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, dans l'inactivation de la kinine et dans la production de vasodilatateurs comme le NO, ou de vasoconstricteurs comme l'endothéline. La modification de l'un de ces facteurs peut engendrer un effet sur la PA. Sur des modèles expérimentaux, on a retrouvé des anomalies sur la voie des nucléotides cycliques : activation de l'adénylate-cyclase liée aux récepteurs adrénergiques à inhibition de la guanylatecyclase liée aux récepteurs pour les vasodilatateurs, les peptides natriurétiques et le NO

En pratique, le rein, le système nerveux, le système endocrine et les vaisseaux contribuent à réguler la PA. Ses différents systèmes s'intriquent et sont eux-mêmes sous la dépendance de facteurs génétiques et environnementaux qui contribuent à l'apparition d'une HTA. Une preuve d'excès de vasoconstriction ou de défauts de vasodilatation est donnée par l'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC), des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA2) et des inhibiteurs calciques.

VII. Traitement et surveillance :

La décision de traiter repose principalement sur les chiffres de pression artérielle habituels, sur son retentissement viscéral et sur les autres facteurs de risque vasculaire associés. Le seuil thérapeutique est fonction de l'âge et doit être abaissé s'il existe une insuffisance rénale chronique ou un diabète. Il convient de ne traiter d'emblée, après vérification de la permanence de l'HTA, que les sujets à risque élevé. Pour les sujets à risque moyen ou modéré, il faut savoir prendre son temps et surveiller le patient pendant plusieurs mois sous traitement non médicamenteux.

L'enrichissement des classes médicamenteuses à visée anti-hypertensive n'a pas entraîné un meilleur contrôle tensionnel en monothérapie. Aucun médicament ne permet de contrôler plus de 50 à 60 % des patients en monothérapie. En revanche, la tolérance, gage majeur d'observance, a été améliorée et les effets secondaires indésirables sont moins fréquents.

7.1. Les règles hygiéno-diététiques peuvent parfois suffire :

- correction du surpoids par un régime hypocalorique et/ou une réduction de la consommation d'alcool ;
- réduction de la consommation sodée (5 à 6 g de sel par jour), augmentation de la consommation de potassium ;
- activité physique régulière avec des exercices dynamiques (cyclisme, natation ...) ;
- arrêt du tabagisme ;
- lutte contre l'anxiété et gestion du stress.

7.3. Les médicaments anti-hypertenseurs. Il en existe plusieurs classes.

7.2.1. les diurétiques.

Ils diminuent la volémie en augmentant l'excrétion urinaire de sodium. En chronique, la diminution de la volémie s'estompe par stimulation du système rénine angiotensine aldostérone.

Ils entraînent une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires.

On choisit de préférence un diurétique combinant un thiazide et un épargneur de potassium, en utilisant de faibles doses. Ils sont contre-indiqués en cas de goutte ou d'insuffisance rénale. Les diurétiques de l'anse sont peu utilisés dans l'HTA mais ce sont les seuls autorisés en cas d'insuffisance rénale.

7.2.2. les bêtabloqueurs.

Leur action antihypertensive est liée au blocage des récepteurs bêta adrénérgiques au niveau cardiovasculaire et au niveau du système rénine angiotensine aldostérone.

On utilise de préférence un bêtabloqueur cardio-sélectif et couvrant les 24 heures. Il existe des contre-indications absolues (bloc auriculo-ventriculaire de haut degré non appareillé, asthme) et relatives (artériopathie distale, syndrome de Raynaud). Ils doivent être utilisés avec prudence dans l'insuffisance cardiaque. Leurs principaux effets secondaires sont l'asthénie, l'impuissance. Ils sont surtout indiqués chez l'hypertendu coronarien.

7.2.3. *les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.*

Les IEC diminuent la pression artérielle par divers mécanismes. Ils bloquent la formation d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine, ils stimulent la production de prostaglandines vasodilatatrices.

Les IEC sont contre-indiquées en cas de grossesse, de sténose bilatérale des artères rénales et doivent être utilisés avec prudence en cas d'hypovolémie, de déshydratation. Leur principal effet secondaire est une toux sèche. Ils sont particulièrement indiqués en cas de dysfonction ventriculaire gauche et de diabète. Du fait de l'instabilité tensionnelle qu'ils engendrent en cas d'anesthésie, il est préférable de les interrompre quelques jours avant.

7.2.4. *les antagonistes du calcium.*

Ce sont des vasodilatateurs artériels qui relaxent directement le muscle lisse vasculaire. Ils sont particulièrement efficaces en cas d'HTA à prédominance systolique et chez le sujet âgé. On distingue les dihydropyridines à tropisme vasculaire prédominant, le diltiazem et le vérapamil ayant un tropisme vasculaire et myocardique. Leurs principaux effets secondaires sont les bouffées de chaleur, les flushs, les oedèmes des membres inférieurs. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire gauche et pour les deux derniers en cas de bradycardie sinusale ou de bloc auriculo-ventriculaire.

7.2.5. *les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II.*

Ils sont plus récemment apparus. Ils induisent une vasodilatation et une hypotension artérielle en bloquant les récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Ils ne sont pas plus efficaces que les autres classes thérapeutiques mais sont en général mieux tolérés. Comme les IEC, ils sont contre-indiqués en cas de grossesse, de sténose bilatérale des artères rénales et doivent être utilisés avec prudence en cas d'hypovolémie ou de déshydratation.

En règle générale, le choix d'une monothérapie se fait parmi ces cinq classes. Certaines bithérapies sont admises comme traitement de première intention : association de diurétiques hypokaliémiants et épargneurs de potassium, association de bisoprolol et

d'hydrochlorothiazide à faible dose. Ces associations sont soit plus efficaces sans majoration des effets secondaires, soit aussi efficaces qu'une monothérapie avec diminution des effets secondaires.

Si le sujet n'a pas répondu au traitement ou s'il a eu des effets secondaires gênants, il convient de changer de classe. Si le traitement de première intention était un diurétique ou un antagoniste calcique, il faut passer à un bêtabloqueur, un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II et vice versa.

Si le sujet était répondeur mais avec un contrôle insuffisant, il faut associer un second médicament de préférence synergique, selon une stratégie séquentielle. La bithérapie par une association synergique contrôle près de 85 % des hypertendus.

7.2.6. Les autres antihypertenseurs :

- les antihypertenseurs centraux (clonidine, alphas-méthyl-dopa, rilménidine) ont une action moins marquée. Ils exposent à l'hypotension orthostatique, à la somnolence et à la bradycardie (clonidine).

- les alpha-bloqueurs (prazosine) exposent aussi à l'hypotension orthostatique.

La baisse des chiffres tensionnels n'est pas un objectif suffisant. La prise en charge de l'hypertendu est bien plus vaste que celle de l'HTA. Seule la prise en compte du risque cardiovasculaire global de chaque patient dans les décisions thérapeutiques peut réduire l'incidence des complications. Il faut savoir dépister et traiter les facteurs de risque associés : obésité, tabagisme, diabète, dyslipidémie.

L'observance reste un défi thérapeutique. Il est fondamental d'éduquer le patient en s'assurant qu'il se prend en charge lui-même et qu'il participe activement à son traitement qui doit être le plus simple possible (une prise quotidienne). Il faut savoir dépister les inobservants et essayer de leur faire comprendre l'intérêt d'un traitement quotidien suivi au long cours, quitte à le changer s'il y a des effets secondaires gênants.

7.3. Surveillance de l'hypertendu.

La fréquence de répétition des examens ne fait l'objet d'aucun consensus. Néanmoins, on peut proposer :

- surveillance tensionnelle mensuelle jusqu'à équilibration puis tous les trois à six mois une fois la stabilisation obtenue ;

- ECG annuel, sauf nouveau symptôme ;

- ionogramme sanguin et créatininémie annuels si le traitement comporte un diurétique, un IEC ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II ;

- fond d'œil annuel chez l'hypertendu diabétique et en cas d'HTA maligne ou de baisse d'acuité visuelle ;

- échocardiogramme en cas de nouvelle symptomatologie cardiaque ;
- ECG d'effort en cas de suspicion d'angor et chez l'hypertendu sportif ;
- auto-mesure ou mesure ambulatoire de la pression artérielle en cas d'HTA résistante ou de suspicion de mauvaise observance ;
- écho-doppler vasculaire en cas de signes cliniques d'appel ou d'atteinte polyvasculaire.

VIII. Conclusion

L'épidémiologie de l'hypertension artérielle (HTA) implique d'aborder le problème de la mesure de la pression artérielle (PA), et du seuil définissant malades et non-malades. Il s'agit aussi de préciser le risque lié au niveau de pression artérielle et mieux, celui lié au risque cardio-vasculaire estimé sur l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaires.

Enfin, la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires ne doit pas faire oublier une autre prévention primaire, celle de l'HTA elle-même, dont les moyens sont connus, mais insuffisamment appliqués.

Une analyse plus fine des données a permis de montrer que l'hypertension artérielle et les taux élevés de cholestérol ont une influence beaucoup plus grande sur la santé de la population que ce que l'on avait imaginé. Environ 2/3 des AVC et presque la moitié des cas de cardiopathie ischémique peuvent être attribués à une PAS >115 mmHg. Point important : il est également prouvé que l'hypertension et les concentrations élevées en cholestérol sont des facteurs de risques majeurs de mauvaise santé dans toutes les régions du monde, et pas seulement dans les pays à haut revenu.

Dans la troisième partie, nous allons exposer le mécanisme qui régit l'augmentation de lipides dans le sang et l'élévation de la tension artérielle.

PARTIE III :
RELATION ENTRE LA DYSLIPIDEMIE
ET L'HYPERTENSION ARTERIELLE

I. Généralités :

La notion de facteur de risque désigne tout facteur d'exposition susceptible de modifier le risque d'une maladie, c'est à dire de modifier sa probabilité de survenue. Un facteur de risque est donc une variable statistiquement liée à une maladie et présentant un lien causal avec celle-ci.

Il existe une association positive et linéaire entre les taux plasmatiques de cholestérol total et LDL et le risque de développer une coronaropathie. Cette relation est inverse pour le c-HDL qui est un facteur protecteur. L'hypercholestérolémie est par ailleurs associée à une augmentation du risque d'AVC ischémique, alors que de faibles taux de cholestérol pourraient favoriser les accidents hémorragiques. L'hypertriglycéridémie est un facteur de risque indépendant de coronaropathie. Cependant, l'effet délétère de l'hypertriglycéridémie s'explique en grande partie par la baisse concomitante du c-HDL. Au-delà de 10 g/l (11,4 mmol/l), l'hypertriglycéridémie fait courir un risque de pancréatite aiguë.

Le pourcentage d'HTA connues reste encore insuffisant, plus chez les hommes (50%) dans une population de salariés que chez les femmes (73%). Ce résultat peut refléter l'absence de dépistage, mais aussi l'oubli de cette information par le patient, voire le fait que le diagnostic ne soit pas donné au patient devant des chiffres modérément élevés.

II. Dépistage

Les patients suivants devraient subir un dépistage par bilan lipidique :

1. *Adultes présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire ou signe d'athérosclérose:*

- diabète
- tabagisme actuel ou récent
- hypertension artérielle
- obésité abdominale :
 - tour de taille > 102 cm chez les hommes
 - tour de taille > 88 cm chez les femmes
- manifestation d'une hyperlipidémie (xanthélasma, xanthome ou arc cornéen)
- malaise thoracique, dyspnée ou dysfonction érectile
- maladie rénale chronique ou lupus érythémateux

2. *Hommes > 40 ans et Femmes post ménopausées ou > 50 ans :*

Faire un bilan lipidique complet à intervalles de un à trois ans, selon le cas, évaluer les facteurs de risque cardiovasculaire. Procédez à des tests complémentaires si indiqués.

3. Tout patient, peu importe l'âge, au jugement du médecin, en particulier si des changements d'habitude de vie sont indiqués.

4. Chez les enfants, s'il y a une histoire familiale d'hyperlipidémie génétique.

5. Histoire de pancréatite pouvant être d'étiologie lipidique (hyperchylomicronémie).

2.1. Investigation biologique :

L'examen complet du patient dyslipidémique devrait inclure :

- Contrôle du taux de cholestérol, des triglycérides et du cholestérol HDL (moyenne de 2 à 3 analyses)
- Apo B, dans les cas d'hypertriglycémie, si le test est disponible (au moins une fois)
- Test thyroïdien, principalement la TSH
- Glycémie a jeun, au besoin hyperglycémie orale provoquée
- Tests hépatiques : AST, ALT, et phosphatase alcaline,
- Analyse de la fonction rénale : urée, créatinine, SMU

2.2. État cardiovasculaire

Une attention particulière sera apportée à la recherche de souffles et à la prise des pouls périphériques.

Les patients présentant une dyslipidémie mixte et les patients diabétiques sont beaucoup plus sujets à l'athérosclérose des membres inférieurs. Le tabagisme accélère ce phénomène de façon importante. Les signes et symptômes recherchés sont : claudication, douleurs au repos, froideur des pieds, pâleur à l'élévation, cyanose des orteils, dégénérescence des phanères, diminution ou absence des pouls.

En présence de doute clinique, il ne faut pas hésiter à faire une mesure de l'index tibio-brachial. Cet index (rapport entre la pression artérielle du membre inférieur sur celle du membre supérieur, $N > 0,9$) indique une atteinte artérielle du membre inférieur. Ce test peut s'avérer toutefois faussement normal lorsque les artères sont calcifiées (fréquent chez les diabétiques).

Notons de plus que la dyslipidémie constitue un des facteurs contribuant au développement de la maladie valvulaire aortique.

III. Etude épidémiologique confirmant cette relation:

3.1. Relation entre cholestérolémie et maladie coronaire :

Des études comparatives de populations comme l'étude des 7 pays (États-Unis, Finlande,

Grèce, Hollande, Italie, Japon, Yougoslavie) ont montré que les cardiopathies ischémiques étaient plus fréquentes dans les pays où les habitants ont des régimes alimentaires riches en graisses saturées et en cholestérol et dans lesquels la cholestérolémie était élevée (en Finlande l'incidence est de 198/10 000/an pour une cholestérolémie moyenne de 2,61 g/L). À l'inverse, dans les pays où la cholestérolémie était faible comme au Japon, l'incidence des cardiopathies ischémiques était très faible (incidence = 15 à 20/10 000/an pour une cholestérolémie moyenne de 1,48 g/L), même en présence d'autres facteurs de risque. Les études de migration comme la Honolulu Heart Study ont montré que chez les populations migrantes le niveau du cholestérol sérique et l'incidence des cardiopathies ischémiques augmentent de façon parallèle pour atteindre le niveau observé dans le pays d'accueil. Les études réalisées dans des cohortes de population comme l'étude de Framingham aux États-Unis ou en Europe l'étude PROCAM (Münster Heart Study) ont établi cette relation de façon irréfutable.

Ces études, qui ont concerné le plus souvent des hommes d'âge moyen, ont montré que la cholestérolémie totale était corrélée positivement et de façon exponentielle avec le risque coronaire, cela de manière continue et depuis les valeurs les plus basses (1,50 g/L). La démonstration la plus convaincante a été apportée par l'étude prospective américaine MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) portant sur 356 222 hommes âgés de 35 à 57 ans: pour une cholestérolémie de 1,80 à 2,50 g/L (4,6 à 6,4 mmol/L), chaque élévation de 1 mg augmente le risque de 1,4 %. Entre 2,50 et 3 g/L (6,4 et 7,7 mmol/L) chaque élévation de 1mg augmente le risque de 2,25 %. D'autres études, dont l'enquête de Framingham (5 209 sujets des deux sexes âgés de 31 à 65 ans à l'entrée dans l'étude et suivis 30 ans), ont montré que la cholestérolémie totale est également un facteur de risque chez la femme et chez les sujets de plus de 65 ans. Toutefois, chez l'homme et plus encore chez la femme, la valeur prédictive du cholestérol total diminue avec l'âge.

Le risque lié à la cholestérolémie varie suivant les populations, l'âge, le sexe et les pathologies associées. Cependant, s'il existe un gradient général de mortalité cardiovasculaire Nord-Sud corrélé au gradient de la cholestérolémie plasmatique, le suivi durant 25 ans des cohortes de l'étude des 7 pays montre également que la mortalité par maladie coronaire varie d'un pays à l'autre pour un même niveau de cholestérol, suggérant que d'autres facteurs, tels que le régime, interviennent.

3.2. Relation entre LDL et maladie coronaire

Le cholestérol et les autres lipides circulants sont transportés dans des particules lipoprotéiques dénommées lipoprotéines (LP), se répartissant en 3 classes principales : les VLDL (LP de très basse densité), LDL (LP de basse densité), et HDL (LP de haute densité). Les deux tiers du cholestérol circulent au sein des LDL qui représentent la fraction la plus athérogène. Le taux de cholestérol des LDL (LDL-cholestérol) est dans l'ensemble étroitement corrélé avec le taux de cholestérol total. Les études épidémiologiques qui ont pris en compte le taux du LDL-cholestérol ont montré que ce paramètre était un meilleur indicateur du risque coronaire que le cholestérol total.

3.3. Relation entre HDL et maladie coronaire

La diminution des concentrations de HDL augmente le risque de cardiopathie ischémique. Cette relation a été démontrée dans des enquêtes épidémiologiques, telles que l'étude de Framingham. Dans des études prospectives américaines, l'augmentation du HDL-cholestérol de 0,01 g/L (0,026 mmol/L) est associée à une diminution du risque coronaire de 2 % chez les hommes et de 3 % chez les femmes. Alors que la valeur prédictive positive du cholestérol total diminue avec l'âge, la valeur prédictive positive de la baisse du HDL-cholestérol devient prépondérante lorsque l'âge avance.

Dans l'étude PROCAM (4 559 hommes âgés de 40 à 64 ans, suivis durant 6 ans), la valeur prédictive du HDL-cholestérol apparaît considérable. À niveau de cholestérol total égal, un taux de HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/L multiplie le risque vasculaire par 4 comparativement aux sujets ayant un cholestérol HDL supérieur ou égal à cette valeur. À l'inverse, un taux de HDL-cholestérol supérieur à 0,55 g/L divise le risque par 2 lorsque le cholestérol total est supérieur à 2,50 g/L.

3.4. Relation entre triglycéridémie et maladie coronaire

Cette relation est plus nuancée lorsque les analyses statistiques tiennent compte des facteurs de risque fréquemment associés à l'hypertriglycéridémie tels que l'hypertension artérielle, la sédentarité, l'obésité, une diminution du HDL-cholestérol, une altération des facteurs de coagulation, ou les anomalies du métabolisme du glucose ; ces dernières sont associées à de nombreuses altérations du métabolisme lipidique susceptibles de promouvoir l'athérosclérose, notamment outre une diminution du HDL-cholestérol, des modifications qualitatives des LDL.

Une méta-analyse, portant sur 17 études prospectives intéressant 46 400 hommes et 10 864 femmes suivis pendant 8 ans a montré que l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque

cardio-vasculaire indépendant. Une élévation des triglycérides circulants de 0,9 g/L (1 mmol/L) augmente le risque coronaire de 14 % chez l'homme et de 37 % chez la femme. Ces résultats sont en accord avec les données des études de Framingham qui ont montré un risque accru d'infarctus du myocarde chez les sujets hypertriglycéridémiques présentant une diminution du HDL-cholestérol. De même, dans l'étude PROCAM, à niveaux égaux de cholestérol total, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol, les sujets hypertriglycéridémiques (> 2 g/L ou 2,3 mmol/L) ont un risque coronaire augmenté de 50 % par rapport aux sujets normotriglycéridémiques (< 1,50 g/L ou 1,7 mmol/L).

Deux autres études prospectives publiées en 1998, l'une européenne et l'autre nord-américaine, ont confirmé que l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque indépendant. Dans l'étude européenne (2 910 hommes âgés de 53 à 74 ans, suivis pendant 8 ans), l'incidence cumulée d'événements coronaires était respectivement de 4,6 %, 7,7 % et 11,5 % pour les 3 terciles de niveau de triglycérides.

Après ajustement pour les autres facteurs de risque y compris le LDL et le HDL-cholestérol, le risque relatif d'événement coronaire est multiplié respectivement par 1,5 et par 2,2 dans le tercile intermédiaire et dans le tercile supérieur comparativement au tercile inférieur.

L'hypertriglycéridémie est une anomalie métabolique fréquemment retrouvée chez les coronariens, sa prise en compte dans l'estimation du risque cardio-vasculaire est de ce fait indispensable.

Au total, l'augmentation du cholestérol total et du cholestérol LDL, la baisse du HDL-cholestérol et l'hypertriglycéridémie sont des facteurs de risque de maladie coronaire et de mortalité d'origine coronaire dans différents pays.

IV. Physiopathologie de l'athérosclérose :

La conséquence majeure des dyslipidémies est l'athérosclérose et son implication largement démontrée comme facteur majeur de risque cardiovasculaire.

L'athérosclérose est un processus de réponse à une agression chronique de la paroi artérielle par excès de cholestérol circulant.

La paroi artérielle est constituée de trois tuniques : l'intima (comprenant l'endothélium et l'espace sous endothélial), la média (séparée de l'intima par la limitante élastique interne et d'une matrice conjonctive) composée de cellules musculaires lisses, et l'adventice séparée de la média par la limitante élastique externe et composée de tissu conjonctif.

L'agression chronique peut être physique (hypertension, étirement), chimiques (agents toxiques, radicaux oxydants) ou biologiques (bactéries, cytomégalovirus : CMV, ...). Ces

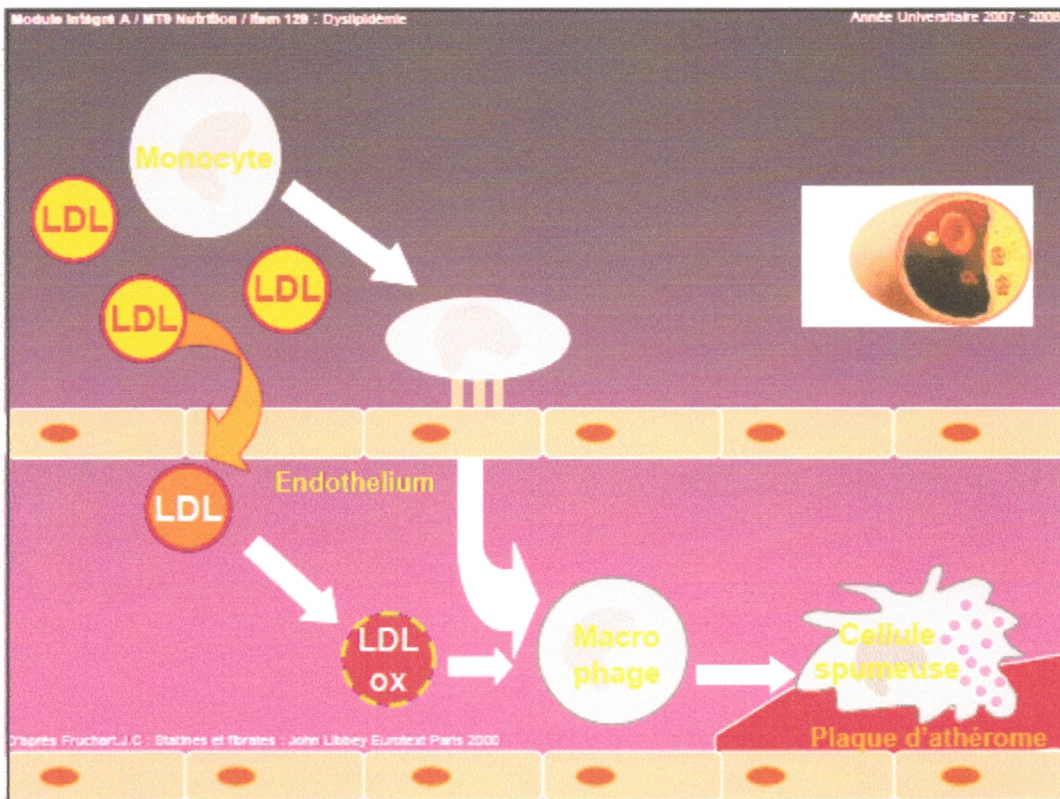
agressions génèrent des microlésions qui entraînent alors un afflux de lipoprotéines qui fourniront les lipides nécessaires à la réparation cellulaire.

Les 3 stades suivants sont distingués : strie lipidique, lésion fibro-lipidique, et plaque qui, elle aussi, peut se compliquer.

La première étape est la pénétration passive et l'accumulation de C-LDL dans l'intima (dépendant du taux de C-LDL plasmatique). Cette infiltration est suivie d'une modification oxydative du C-LDL qui entraîne une dysfonction de l'endothélium. Cette dysfonction favorise l'adhésion des monocytes circulants au niveau de la surface de l'endothélium.

Ces monocytes pénètrent l'espace sous-endothélial et se différencient en macrophages.

Ces macrophages entraînent une réaction inflammatoire chronique locale et la production de cytokines inflammatoires, et d'autres macrophages se chargent en C-LDL oxydé et se transforment en cellules spumeuses.



Le cœur de la plaque est lipidique, il est séparé de la lumière artérielle par une chape fibreuse constituée de cellules musculaires lisses, de collagène et de la matrice extracellulaire. Cette chape fibreuse est donc un facteur de stabilité de la plaque d'athérome.

La plaque évolue sur des années avec une majoration parallèle du centre lipidique et de la chape fibreuse. La plaque fait progressivement protrusion dans la lumière artérielle. La

sténose ainsi créée reste modeste pendant longtemps, compensée par un remodelage vasculaire de l'artère, puis la sténose devient significative et serrée.

Par ailleurs la dysfonction de l'endothélium peut entraîner une réaction pathologique de vasoconstriction anormale (spasme) à l'occasion de stimuli qui normalement entraînent une vasodilatation de l'artère (catécholamines, stress, acétylcholine...).

L'accident aigu de rupture de plaque représente le principal risque évolutif. Cette rupture peut être secondaire à des causes extrinsèques (poussée hypertensive, stress) ou plus fréquemment à des causes intrinsèques, appelées vulnérabilité de la plaque. Cette vulnérabilité peut provenir soit du cœur lipidique trop important (dépendant du taux de cLDL circulant), soit d'une chape fibreuse fragilisée surtout par des phénomènes inflammatoires (agression par des macrophages lors de certains processus infectieux ou inflammatoires) et plus rarement par certains phénomènes d'apoptose.

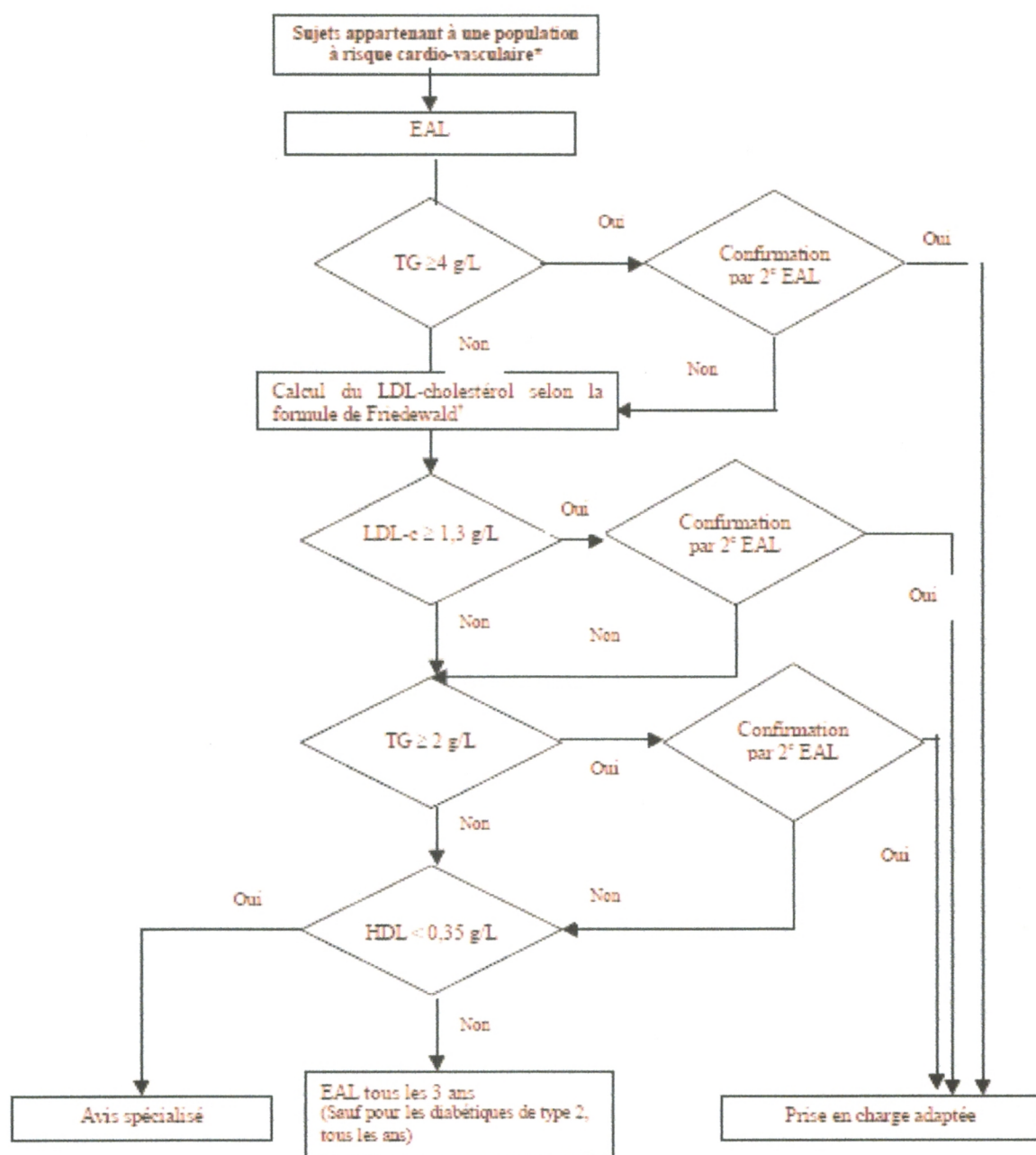
Le C-LDL est donc considéré comme un facteur athérogène. Celui-ci étant d'ailleurs souvent associé à l'apo-B au sein des particules athérogènes, l'apo-B est donc également considéré comme un facteur athérogène.

V. Stratégie thérapeutique :

En cas d'éventuelle présence de facteur de risque, la prise en charge thérapeutique est différente par rapport aux patients ne présentant pas de facteur de risque.

Avant d'instaurer un traitement on commence par changer les habitudes de vie (sédentarité, tabagisme..) et améliorer le régime alimentaire ; s'il n'y aura pas d'amélioration de l'état du malade, on procède à une thérapie spécifique selon son cas.

Suivant les schémas suivant :

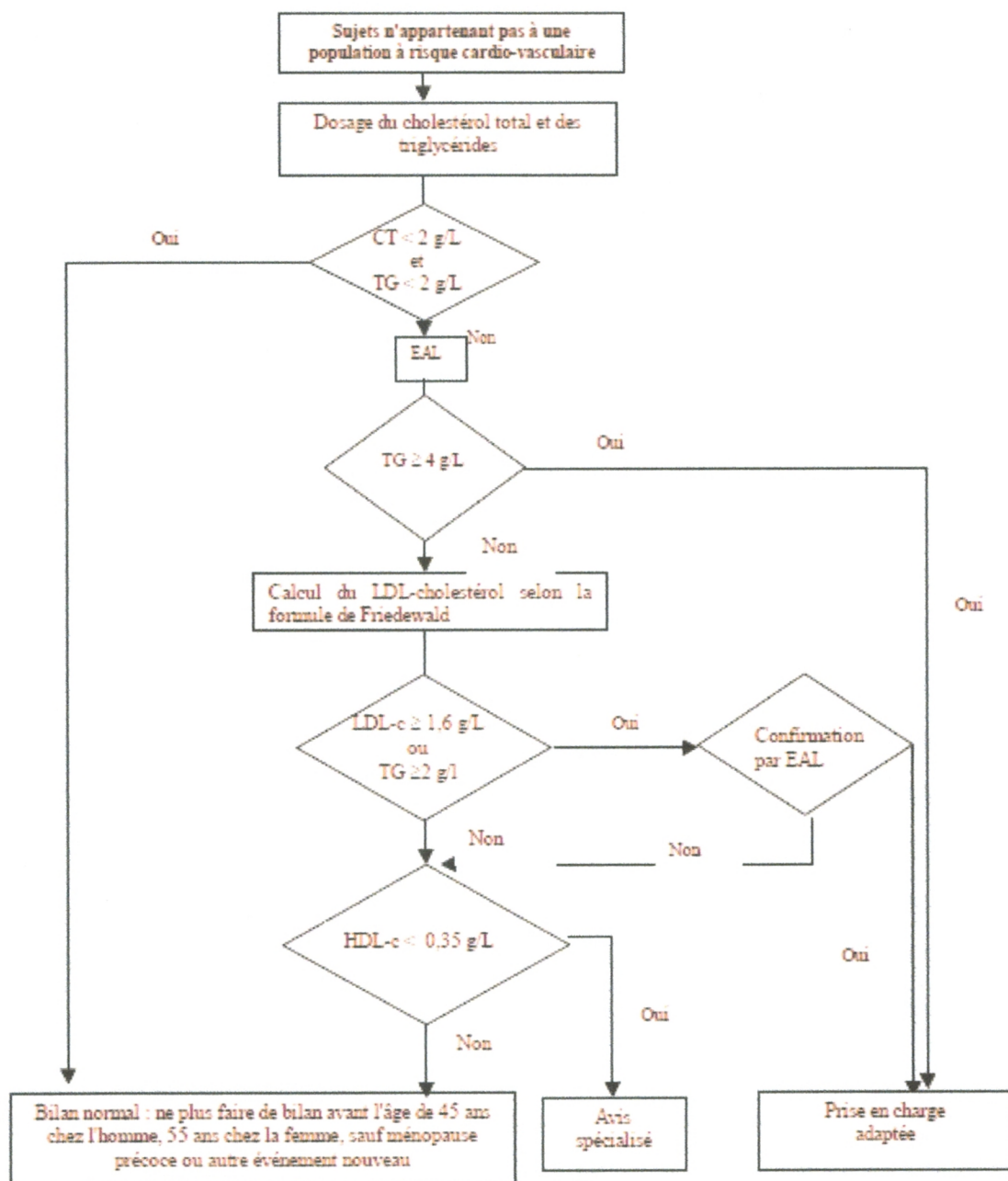


EAL (Exploration des anomalies lipidiques) = cholestérol total + triglycérides (TG) + HDLcholestérol.
LDL-C : LDL-cholestérol.

*Population à risque : sujets ayant au moins un facteur de risque cardio-vasculaire connu (antécédents familiaux de maladie coronaire précoce ou d'artériopathie patente, homme de plus de 45 ans, femme de plus de 55 ans ou ménopausée, tabagisme, hypertension artérielle, diabète) ou une obésité (BMI ≥ 30 kg/m² ou circonférence abdominale ≥ 90 cm chez la femme et ≥ 100 cm chez l'homme).

†Formule de Friedewald : LDL-cholestérol = cholestérol total – HDL-cholestérol – TG/5 en g/L.

Dépistage d'une dyslipidémie chez des sujets appartenant à une population à risque cardiovasculaire.



Dépistage d'une dyslipidémie chez des sujets n'appartenant pas à une population à risque cardio-vasculaire.

CONCLUSION

En somme, toute dyslipidémie permettrait de prédire la survenue ultérieure d'une hypertension artérielle, d'où l'intérêt de la surveillance clinique mais surtout biologique, en réalisant périodiquement un bilan lipidique, qui faciliterait le dépistage et la prévention en matière de facteur de risque cardiovasculaire en plus d'intervenir suffisamment tôt , pour pouvoir diminuer la morbidité et la mortalité liées à l'installation d'une hypertension artérielle ainsi que de ses complications.

BIBLIOGRAPHIE :

- [1] Pr. A. Raisonnier, Lipides et lipoprotéines, université Pierre et Marie Curie, Biochimie Métabolique et Régulations, 2003 – 2004.
- [2] HAS (haute autorité de santé) rapport d'évaluation technologique ; place des dosages du bilan biochimique ; septembre 2008.
- [3] Dr Claude Bendavid, MCU-PH Biochimie Hôpital Sud PCEM2 « Coeur et vaisseaux » Biochimie Rennes 2009-2010.
- [4] biomnis biologie médical spécialisée ; 2012.
- [5] Gilles Côté, M.D. *Direction de la santé publique et des soins de santé primaires. Agence de la santé et des services sociaux du Bas-Saint-Laurent ; Les dyslipidémies dépistage, diagnostic et traitement.*
- [6] A.Avignon ; faculté de médecine Montpellier Nîmes ; Les dyslipidémies, année universitaire 2007-2008.
- [7] JM Fauvel. DYSLIPIDEMIES ATHEROGENES. AFSSAPS : Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Risque musculaire des statines. 2009.
- [8] Université médicale virtuelle francophone, Items 129, 129 bis : Dyslipidémies, Collège des Enseignants de Nutrition, 2010-2011.
- [8] afssaps, agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, Argumentaire, mars 2005.
- [9] afssaps, agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, Recommandations, mars 2005.
- [10] Vincent LAFAY. Sce cardiologie hôpital nord. Marseille. Traitement médical de l'hypertension artérielle.
- [11] LANG Thierry, INAMO Jocelyn de GAUDEMARIS Régis, HERPIN Daniel. Item 130 : Hypertension artérielle de l'adulte. Université médicale virtuelle francophone. 2008-2009.
- [12] Heikki Karppanen and Eero Mervaala, Sodium Intake and Hypertension

[13] Genetic Epidemiology of Arterial Blood Pressure: A Review
A. Nirmala, P. Chengal Reddy, Vikal Tripathy and B. M. Reddy

[14] dr Nicolas Postel-Vinay, *Unité d'hypertension artérielle, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris* et le dr Guillaume Bobrie, *Unité d'hypertension artérielle, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris Cespharm+.*
L'hypertention artérielle. janvier 2006.