



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 037

TRAITEMENT DES DYSLIPIDEMIES EN PREVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES : NOUVELLES RECOMMANDATIONS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Yasser EL FATOUHI

Né le 20 Décembre 1997 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Dyslipidémie; Athérosclérose; Maladies cardiovasculaires;
Prise en charge

Membres du Jury :

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de Pharmacie Clinique

Madame Imane ZAKARIYA

Professeur de Pharmacognosie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Azeddine IBRAHIMI

Professeur de Biotechnologie

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالسُّلْبُ بَحَائِلٌ لَا عِلْمَ لَنَا بِالْإِمَامِ عَلَيْنَا
إِنَّا لَنُؤْتِي الْعِلْمَ الْحَكِيمَ

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صَلَّى اللَّهُ عَلَى الْعَظِيمِ

DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADN AOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOUL
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat](#)
Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJILIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. d'Enfants Rabat
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie -
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique – Doyen de la FMPR
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine

Biophysique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités Rabat](#)
 Anesthésie Réanimation [Directeur de la Clinique Royale](#)
 Anatomie [Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid](#)
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Mohammed Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Généco-logie-Obstétrique

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Médecine Interne

Généco-logie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie pédiatrique

Psychiatrie

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOU Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



Dédicaces

À ALLAH,

*Louange à Dieu le tout puissant, l'omniprésent, le clément qui a fait
que je sois dans ce monde et qui a guidé mes pas vers le droit chemin de la réussite.
Merci de m'avoir apporté un soutien sans faille et le courage nécessaire qui m'ont permis de voir ce jour
attendu.
Soumission et remerciements, pour votre clémence et miséricorde.*

À mes très chers parents : EL FATOUHI YOUSSEF et IDRISSE SAIDA

*Il n'existe pas de mots qui pourraient exprimer mes sentiments profonds
d'amour, de respect et de gratitude à votre égard.
Vous ne saurez jamais à quel point je suis fier de vous avoir comme parents.
Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de patience et de persévérance. Votre dévouement
et votre bienveillance ont été une source d'inspiration pour moi tout au long de ma vie.
Je vous remercie du plus profond de mon cœur pour tous les sacrifices inestimables que vous avez
déployé pour mon éducation, mes études et mon bien-être. Votre soutien, votre bénédiction ainsi
que vos prières ont été toujours ma source de force pour persévérer et prospérer dans la vie.
Merci pour votre amour inconditionnel, pour votre bienveillance éternelle et pour les valeurs
que vous m'avez inculquées qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je vous dois tout
ce que j'ai pu réaliser dans ma vie. J'espère ne jamais vous décevoir et être à la hauteur de vos espérances.
Que ce modeste travail puisse être le résultat de vos efforts et de vos sacrifices et un témoignage
de ma profonde gratitude et mon immense amour.
Puisse Dieu le tout puissant vous protéger et vous accorder bonheur, santé et longue vie.*

À ma chère petite sœur SARA :

*Je tiens à travers ce modeste travail de te transmettre mes sincères sentiments
et à quel point tu comptes pour moi. Je ne pouvais espérer une sœur aussi gentille, bienveillante
et drôle (gourmande aussi) que toi. Ta tendresse, ta bonté et ta joie de vivre font
de toi une personne exceptionnelle, que tout le monde ne peut s'empêcher que d'adorer.
Je suis chanceux d'avoir une sœur comme toi dans ma vie.
Saches que tu es très chère à mes yeux et que je serai toujours là pour te soutenir et t'encourager.
Je t'aime du fond du cœur petite sœur.
Je te souhaite beaucoup de bonheur, de joie et de réussite dans ta vie.
Que Dieu te protège, et t'aide à réaliser tous tes rêves et tes souhaits les plus chers.*

À mes grands-parents maternels :

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'ampleur de mon amour, mon respect et ma gratitude envers vous. Vous avez été une source de soutien et d'inspiration pour moi, et j'ai été très chanceux de grandir avec vous comme modèles de gentillesse, de patience et de sagesse.

Je vous remercie du fond de mon cœur pour votre amour inconditionnel, vos encouragements et vos prières qui m'ont été d'un grand soutien et m'ont apporté beaucoup de réconfort depuis mon enfance. Vous occupez une place inestimable dans mon cœur et je suis très honoré et fier de vous avoir dans ma vie. Que Dieu tout-puissant vous procure une bonne santé, beaucoup de bonheur et une longue vie.

À la mémoire de mes grands-parents paternelles :

Malgré votre absence, vous serez à jamais gravé dans mon cœur et mon esprit. J'aurais aimé partager ce jour mémorable et spéciale avec vous et jouir ce bonheur ensemble. Je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu vous accueille dans son éternel paradis et que sa la clémence règne sur vous.

À ma chère famille :

Je tiens à vous exprimer tout mon amour, mon affection et mon profond respect à travers ces quelques mots. Je vous remercie pour votre amour, votre bienveillance et votre soutien indéfectible tout au long de mon parcours. Vos encouragements et votre présence ont été essentiels pour que j'arrive à cette étape importante de ma vie.

*J'ai l'immense plaisir de vous dédier ce modeste travail.
Que Dieu vous protège et vous accorde une bonne santé et une longue vie pleine de bonheur.*

À Mes Chers Amis :

À ma deuxième famille, à Oussama, Yassir, Wahab, Mehdi, Yazid, Wassim, Hiba, Jihane. Vous êtes bien plus qu'un groupe d'amis. Je tiens à vous exprimer mon amour et ma gratitude pour votre présence dans ma vie. Votre amitié est l'un des plus grands cadeaux de ma vie, et je ne saurais jamais vous remercier assez. Merci pour les fous rires et les souvenirs incroyables et inoubliables que nous avons partagés ensemble. Les moments que j'ai passé à votre compagnie ont été remplis de rires, de sourires et de joie, et je suis tellement reconnaissant d'avoir des amis comme vous dans ma vie. Merci pour votre soutien et vos encouragements, Merci de m'avoir permis de vivre des moments agréables qui resteront gravés à jamais dans mon cœur.

Je sais que je peux toujours compter sur vous et cela signifie énormément pour moi. Votre présence dans ma vie est une énorme source de réconfort et de bonheur.

Je vous aime tellement et je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de réussite.

Enfin, je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et ma gratitude à mes enseignants tout au long de mes études, à toute personne ayant participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail, ainsi qu'à tous ceux que j'ai omis involontairement de citer.

A decorative rectangular border in a dark blue color. It features ornate floral and scrollwork designs at each of the four corners, with thin vertical and horizontal lines connecting them to form a frame.

Remerciements

*A mon maître et président de thèse
Monsieur BOUSLIMAN YASSIR
Professeur de Toxicologie*

Je tiens à vous exprimer, cher Professeur toute ma reconnaissance et ma gratitude pour votre disponibilité. C'est un immense plaisir et un grand honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse et en plaçant votre confiance en notre travail.

Je vous remercie également pour votre humilité et votre grande gentillesse.

Votre jugement sera d'une grande valeur pour moi dans l'appréciation de ce travail.

Cher maître, Veuillez agréer l'expression de mon immense respect et mes sincères remerciements.

*A mon Maître et Rapporteur de thèse
Madame TADLAOUI Yasmina
Professeur de Pharmacie clinique*

Chère Maitre, c'est grand plaisir et un immense honneur de vous avoir comme rapporteur de ma thèse. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes remerciements les plus sincères envers mon encadrante professeur Yasmina Tadlaoui de m'avoir accordé de son précieux temps, et de m'avoir encadrée et soutenu dans l'élaboration de ce travail. Vos encouragements et vos conseils avisés m'ont permis d'alimenter ma réflexion et ont rendu mon travail plus qualitatif.

Je tiens également à vous exprimer mes vifs remerciements pour votre disponibilité, votre accueil chaleureux, votre confiance, votre simplicité et votre grande gentillesse, qui m'ont été favorable pour l'accomplissement de ce travail dans les meilleurs des conditions. Puisse ce travail être à la hauteur de vos attentes et de la confiance que vous m'avez accordée.

Ce fut un très grand honneur de travailler avec vous pendant cette période.

*A mon maître et juge de thèse
Madame. ZAKARIJA Imane*

C'est un grand honneur que vous me faites chère professeur en acceptant de siéger parmi les membres de jury de notre thèse.

Je reste profondément touché par la gentillesse de votre accueil et par l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et ma profonde reconnaissance.

A mon maître et juge de thèse
Monsieur GAOUZI AHMED

Tout d'abord, je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements et ma profonde gratitude pour votre bienveillance, votre accueil chaleureux et votre grande gentillesse. Cher maître, vous me faites un grand plaisir et un immense honneur par l'intérêt que vous avez porté à notre travail en acceptant gracieusement d'être parmi les membres de jury de notre thèse. Veuillez accepter cher maître, l'expression de notre grand respect et notre sincère reconnaissance.

A mon maître et juge de thèse
Monsieur IBRAHIMI AZZEDINE

Je tiens à vous exprimer cher professeur ma profonde reconnaissance d'avoir accepté d'être membre de jury de notre thèse malgré vos multiples occupations. Nous vous remercions vivement de nous avoir honorés par l'intérêt que vous avez porté à notre travail. Nous vous prions d'accepter chère Maître, le témoignage de nos sincères remerciements et de notre grande estime.



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

ACACA	: Acétyl-CoA Carboxylase-A
ACLY	: l'ATP-Citrate Lyase
AG	: Acide Gras
AGI	: Acide Gras Insaturé
AGMI	: Acide Gras Mono-Insaturé
AGPI	: Acide Gras Poly-Insaturé
AGS	: Acide Gras Saturé
ALA	: Acide Alpha-Linolénique
AOMI	: Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
APO	: Apolipoprotéine
ATCD	: Antédédents
ATP	: Adénosine Tri-Phosphate
CAC	: Score Calcique Coronaire
CEL	: CarboxylEsterLipase
CETP	: Cholesteryl Ester Transfer Protein
CI	: Claudication Intermittente
CML	: Cellules Musculaires Lisses
CPT1- CPT2	: Acylcarnitine transférase I - II
CT	: Cholesterol Total
CV	: Cardiovasculaire
CYP	: Cytochrome P
DHA	: Acide DocosaHexaénoïque
DNL	: Lipogenèse De Novo
EAL	: Exploration d'une Anomalie Lipidique
EAS	: Société Européenne d'Athérosclérose
EPA	: Acide EicosaPentaénoïque
ESC	: Société Européenne de Cardiologie
FAO	: Fatty Acid Oxydation
FAS	: Fatty Acid Synthase
HCLF	: HyperLipidémie Combinée Familiale
HDL	: High Density Lipoprotein
HDL-C	: High Density Lipoprotein -Cholesterol

HMG-CoA Réductase	: l'Hydroxy-MéthylGlutaryl Coenzyme A Réductase
ICAM-1	: InterCellular Adhesion Molecule
IDL	: Intermediate Density Lipoproteins
IFNα	: Interféron γ
IL	: InterLeukine
IMC	: Index de Masse Corporelle
INR	: International Normalized Ratio
IPS	: Index de Pression Systolique
LCAT	: Lécithine-CholestérolAcyl-Transférase
LDL	: Low Density Lipoprotein
LDL-C	: Low Density Lipoprotein-Cholesterol
LH	: Lipase Hépatique
LPL	: Lipoprotéine Lipase
LRP	: LDL Receptor Related Protein
MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein -1
MTP	: Protéine Microsomale de Transfert
OMS	: L'Organisation Mondiale de la Santé
PCSK9	: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9
PL	: Phospholipides
PPAR	: Proliférateurs de peroxysomes
RCV	: Risque Cardiovasculaire
RE	: Réticulum Endoplasmique
SCORE	: Systematic Coronary Risk Estimation
TG	: Triglycéride
TGLH	: Triglycéride Lipase Hépatique
TNFα	: Tumor Necrosis Factor α
VCAM-1	: Vascular cell Adhesion Molecule 1
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLDL	: Very Low Density Lipoproteins

A decorative rectangular border in dark blue, featuring ornate floral and scrollwork designs at each of the four corners. The border consists of two parallel lines.

Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Exemple des structures d'acides gras A) saturés - B) insaturés.....	6
Figure 2 : La structure des triglycérides	9
Figure 3 : Structure du cholestérol.....	10
Figure 4 : Structure des phospholipides	12
Figure 5 : Schéma expliquant la Lipogenèse des AG.....	15
Figure 6 : Schéma de la structure d'une lipoprotéine	18
Figure 7 : Classement selon la composition des lipoprotéines.....	24
Figure 8 : Schéma résumé du métabolisme des lipoprotéines	27
Figure 9 : Xanthome éruptif	32
Figure 10 : Xanthome tendineux	34
Figure 11 : Arc cornéen.	34
Figure 12 : Xanthélasma	34
Figure 13 : Syndrome des plis palmaires	36
Figure 14 : Xanthomes tubéreux du coude.	36
Figure 15 : Evaluation de risque cardiovasculaire chez l'homme avec la table Framingham	48
Figure 16 : Grille SCORE d'évaluation du risque cardiovasculaire dans les pays à haut risque	50
Figure 17 : Les différents stades du processus d'athérosclérose.....	55
Figure 18 : Etapes de la formation des lésions athéroscléreuses.....	55
Figure 19 : Les différentes étapes du développement de la plaque d'athérome	58
Figure 20 : Les différentes maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose selon leur localisation.....	65
Figure 21 : Algorithme de prise en charge thérapeutique de l'hypercholestérolémie	84
Figure 22 : Mécanisme d'action de la cholestyramine.....	95
Figure 23 : Distribution des patients dyslipidémique selon le sexe.....	112
Figure 24 : L'âge des patients atteints de dyslipidémie.....	113
Figure 25 : ATCD familiaux des patients atteints de dyslipidémie.....	114
Figure 26 : Durée de traitement des patients dyslipidémiques.....	115
Figure 27 : Les molécules les plus prescrites au Maroc pour traiter la dyslipidémie.	116
Figure 28 : Répartition des patients présentant des effets indésirables.....	117
Figure 29 : Les types d'effets indésirables liés à la prise des hypolipémiants.	118
Figure 30 : Respect des patients de la prescription médicale.....	119
Figure 31 : Respect du traitement hygiéno-diététique.....	120

Figure 32 : Le recours des patients à la phytothérapie.	122
Figure 33 : Patients souffrants de maladies cardiovasculaires.	124
Figure 34 : Patients ayant déjà eu des complications cardiovasculaires.	126
Figure 35 : Temps de la survenue des complications cardiovasculaires.	127
Figure 36 : Amélioration après la prise en charge de la dyslipidémie.	128
Figure 37 : ATCD pathologiques des patients atteints de dyslipidémie.	129
Figure 38 : Algorithme de traitement médical pour réduire le taux de LDL-C.	144
Figure 39 : Mécanisme d'action des anti-PCSK9.	147

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les apolipoprotéines et leurs sous-types	19
Tableau II : Caractéristiques physiques et chimiques des lipoprotéines plasmatiques humaines	21
Tableau III : Classification des dyslipidémies selon Frederickson et DeGennes	31
Tableau IV : Etiologies des dyslipidémies secondaires	38
Tableau V : Nombre et fréquence d'AVC et de maladies coronaires selon des valeurs de PA	60
Tableau VI : Niveaux de risque cardiovasculaire selon l'outil Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE)74	
Tableau VII : Objectifs de LDL-C et interventions en fonction du niveau de risque cardiovasculaire	75
Tableau VIII : Impact des médicaments sur les paramètres lipidiques sériques	85



Sommaire

SOMMAIRE

Introduction	1
Première partie : Données bibliographiques	4
CHAPITRE 1 : LES LIPIDES ET LEUR METABOLISME :.....	5
I. LES LIPIDES :	5
I.1- Classification, structures et fonctions	5
I.2- Métabolisme des lipides	13
I.2.1- Métabolisme des lipides alimentaires :	13
I. 2.1.1- Digestion :	13
I.2.1.2- Absorption intestinale :.....	14
I.2.1.3- Le transport des lipides :.....	15
I.2.2 - Métabolisme des AG :	15
I. 2.2.1 – Lipogenèse :	15
I.2.2.2 – Lipolyse :	16
II. LES LIPOPROTEINES :	18
II.1 – La structure générale des lipoprotéines :	18
II.2 – La classification des lipoprotéines :	20
II.3 – Le métabolisme des lipoprotéines :.....	24
CHAPITRE 2 : DYSLIPIDEMIES ET RISQUE CARDIOVASCULAIRES :	28
I. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE :	28
II. CLASSIFICATION DE DYSLIPIDEMIE	30
II.1- Dyslipidémies primaires	30
II.2- Dyslipidémies secondaires	37
III. EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBALE :	45
III.1-Définition :	45
III.2-Méthodes d'évaluation :	45
IV. ATHEROSCLEROSE ET RISQUES CARDIOVASCULAIRE	51
IV.1- Définition	51
IV.2- Physiopathologie :	51
IV.3- Facteurs potentialisateurs de l'athérogenèse :	58
IV.4-Tableaux cliniques de l'athérosclérose :	64

CHAPITRE 3 : PREVENTION ET PRISE EN CHARGE DE DYSLIPIDEMIE	69
I. LES TYPES DE PREVENTION :	69
1. La prévention primaire :	69
2. La prévention secondaire :	69
3. La prévention tertiaire :	70
II. PRISE EN CHARGE DE DYSLIPIDEMIES :	71
II-1 : Schéma général de prise en charge du patient dyslipidémique	71
II-2 : Prise en charge hygiéno-diététique :	76
II.2.1 Recommandation diététiques :	76
II.2.2 Activité physique :	80
II.2.3 Sevrage tabagique	82
II-3- Prise en charge médicamenteuse :	84
Partie pratique	107
I. INTRODUCTION :	108
II. MATERIEL ET METHODE :	109
II.1. Objectifs :	109
II.2. Type de l'étude :	109
II.3. Durée de l'étude :	109
II.4. Critères d'inclusion :	109
II.5. Critères de non inclusion :	110
II.6. Collecte de données :	110
II.7. Considérations éthiques :	111
II.8. Exploitation des données :	111
III. RESULTATS :	112
IV. DISCUSSION :	130
V. NOUVELLES RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDEMIES :	142
V-1 - Stratégie de prise en charge des dyslipidémies	142
V-2 -Nouvelle prescriptive médicamenteuse :	145
Conclusion	149
Résumés	152
Annexes	156
Bibliographie	161



Les maladies cardiovasculaires constituent, depuis de nombreuses années, un problème majeur de santé publique. Elles sont considérées comme la principale cause de mortalité et de morbidité à travers le monde [1].

Elles regroupent plusieurs complications dangereuses dont l'angine de poitrine, l'insuffisance cardiaque, l'accident vasculaire cérébral ischémique, l'infarctus du myocarde et la maladie coronaire dite l'athérosclérose.

Cette dernière est une maladie chronique multifactorielle généralement associée à une accumulation de dépôts lipidiques à l'intérieur des grosses artères obstruant l'apport sanguin et entraînant ainsi des épisodes thromboemboliques. Elle peut également être associée à des lésions des artères d'organes tels que le cerveau, le cœur, les reins et les yeux.

Plusieurs facteurs de risque modifiables favorisent l'athérosclérose, tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité et surtout la dyslipidémie[2]. En effet, une forte association entre certains types de dyslipidémie (comme l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycémie, l'hyperlipidémie combinée, etc.) et le développement de lésions athérosclérotiques a été documentée par un certain nombre d'essais cliniques et d'études épidémiologiques et expérimentales[3].

Par conséquent, la prévention et le traitement de la dyslipidémie doivent être donc considérés comme faisant partie intégrante des interventions individuelles de prévention cardiovasculaire[4].

Dans ce travail on décrira l'impact de la dyslipidémie dans les maladies cardiovasculaires, et l'importance de la prise en charge des patients souffrants de dyslipidémie dans la prévention de l'athérosclérose et du risque cardiovasculaire.

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork designs at each corner, enclosing the title text.

Première partie :
Données bibliographiques

CHAPITRE 1 :

LES LIPIDES ET LEUR METABOLISME :

I. LES LIPIDES :

Les lipides sont définis comme étant de petites molécules organiques pouvant être soit hydrophobes soit amphiphiles (à la fois hydrophobes et hydrophiles). Ces molécules ont comme propriétés d'être insolubles dans l'eau et solubles dans des solvants non polaires tels que les alcools, les éthers, le chloroforme et le benzène[5].

Les lipides sont les principaux constituants des membranes biologiques et constituent donc la base physique de tous les organismes vivants, car ils permettent de séparer les entités vivantes de leur environnement naturel. Les lipides remplissent aussi d'autres tâches telles le stockage d'énergie, la synthèse des hormones stéroïdiennes et participent aussi à la messagerie cellulaire [6].

En raison de leur nature hydrophobe, le transport des lipides dont les triglycérides (TG), les phospholipides et le cholestérol dans l'organisme à travers les milieux biologiques aqueux s'effectuent à travers des macromolécules hydrosolubles appelées les lipoprotéines.

I.1- Classification, structures et fonctions :

Les lipides constituent un groupe de molécules très hétérogènes, d'où la difficulté de leur classification. On peut les classer selon leurs structures chimiques, leurs rôles, leurs charges ...

Les principaux lipides sanguins sont :

- Le cholestérol, précurseur des hormones stéroïdiennes, est l'un des composants principaux des membranes cellulaires.

- Les triglycérides, considérés comme des vecteurs énergétiques.
- Les phospholipides et les acides gras (AG) qui constituent des éléments de base retrouvés dans ces lipides

❖ Les Acides Gras :

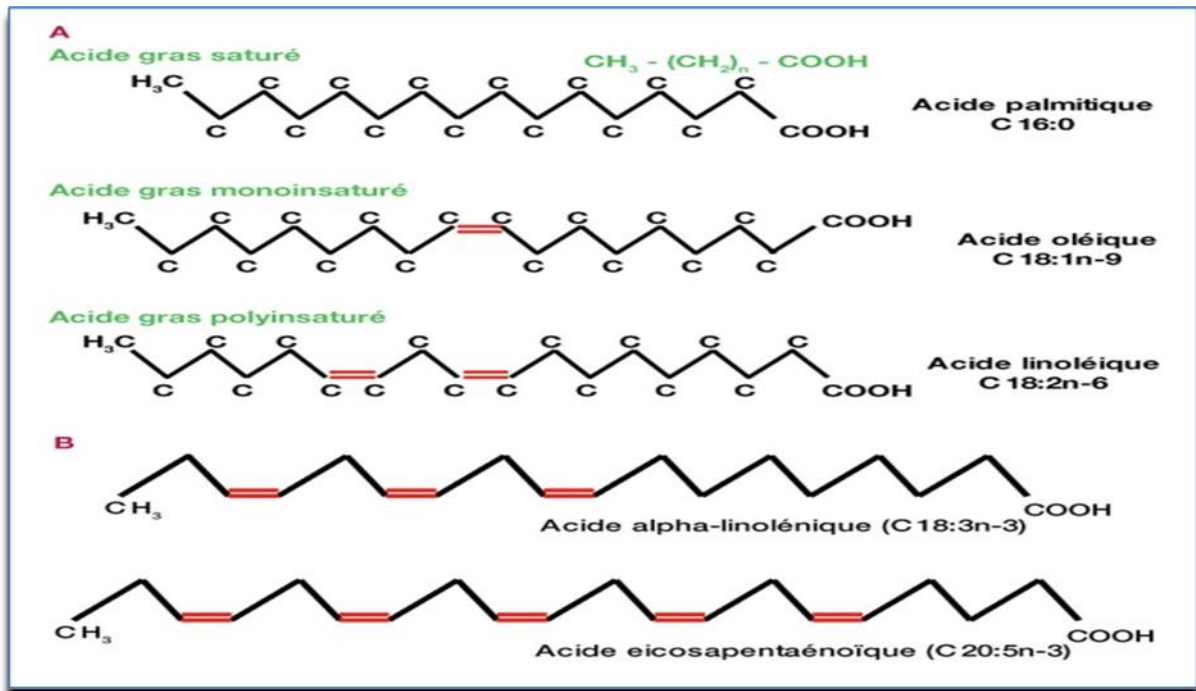


Figure 1 : Exemple des structures d'acides gras A) saturés - B) insaturés[7].

Les acides gras sont des acides organiques carboxyliques ($\text{R}-\text{COOH}$) composés de chaînes carbonées de type aliphatiques (le radical R) et d'une fonction acide carboxylique.

La chaîne aliphatique est composée d'un nombre pair de carbone variant entre 4 et 30 carbones, donnant à la molécule d'AG son caractère hydrophobe.

Tandis que la fonction acide carboxylique apporte aux AG un caractère hydrophile ; d'où leur caractère amphiphile.

La chaîne linéaire de ces atomes peut porter une ou plusieurs doubles liaisons (chaîne insaturée) ou ne pas les porter (chaîne saturée) [5].

Les acides gras peuvent être divisés en plusieurs groupes en fonction de leur structure, rôle physiologique et effets biologiques, mais ils sont principalement classés en fonction de deux paramètres : la longueur de la chaîne aliphatique et son degré d'insaturation.

Du point de vue biochimique on distingue :

-Les Acides Gras Saturés (AGS) :

Les Acides Gras Saturés (AGS) ne contiennent aucune double liaison et peuvent être divisés en sous-groupes en fonction de leur longueur de la chaîne :

- Les acides gras à chaîne courte et moyenne notamment l'Acide Acétique, Butyrique et l'Acides Caproïque, Caprique ; ces acides sont présents principalement dans la matière grasse et laitière. Ils sont peu stockés et consommés rapidement par le foie. Ils n'augmentent pas le taux de cholestérol en revanche certains d'eux le baisse [8].

- Les Acides Gras Saturés longs (de 12 à 18 atomes de carbone) comme l'Acide Palmitique et Stéarique, l'Acide Arachidique et Mèlissique sont apportés par l'alimentation, mais peuvent également être synthétisés par l'organisme. Une consommation raisonnable de ces acides peut être bénéfique pour le corps car ils sont considérés comme une source d'énergie et de vitamines. Cependant, une consommation excessive ; notamment pour certains comme l'Acide Laurique, l'Acide Myristique et l'Acide Palmique ; peut favoriser la prise de poids et augmenter le risque cardiovasculaire [8].

-Les Acides gras Mono-Insaturés (AGMI) :

Un Acide Gras est dit Mono-Insaturé, si sa chaîne hydrocarbonée ne porte qu'une seule double liaison.

Egalement nommés Oméga 9, ces acides gras sont retrouvés en quantité abondante dans l'alimentation d'origine végétale ainsi qu'animale.

L'acide gras mono-insaturé le plus répandu dans la nature et dans les aliments est l'Acide Oléique. On le retrouve dans l'huile d'olive, considérée comme la source la plus traditionnelle, avec un pourcentage très élevé de 72% à 73%. Il a également une source endogène car il peut être synthétisé par l'organisme.

Au-delà de sa fonction comme source d'énergie, l'Acide Oléique entre de la constitution de la membrane cellulaire et participe à ce titre à l'activité de divers récepteurs membranaires, de transporteurs et d'enzymes[9].

-Les Acides Gras Polyinsaturés (AGPI) :

Lorsque la chaîne aliphatique de l'Acide Gras contient au moins une double liaison on parle d'un Acide Gras Polyinsaturé.

Ces acides gras appartiennent à l'une ou l'autre des deux séries distinctes, les Oméga 6 et les Oméga 3. Les précurseurs métaboliques de ces deux séries, respectivement les Acides Linoléiques et α -Linoléniques, sont des acides qualifiés d'indispensables pour le corps humain en raison de leur nécessité dans la synthèse de nombreuses substances impliquées dans la coagulation, l'inflammation, l'immunité etc...

Or, l'organisme est incapable de synthétiser ces acides gras et ce déséquilibre pourrait provoquer une augmentation du risque d'obésité, de diabète et des maladies cardiovasculaires. D'où l'importance d'une consommation équilibrée d'aliments riche en Oméga 3 et 6 comme l'huile de tournesol, le poisson et les fruits de mer [10].

❖ Les Triglycérides :

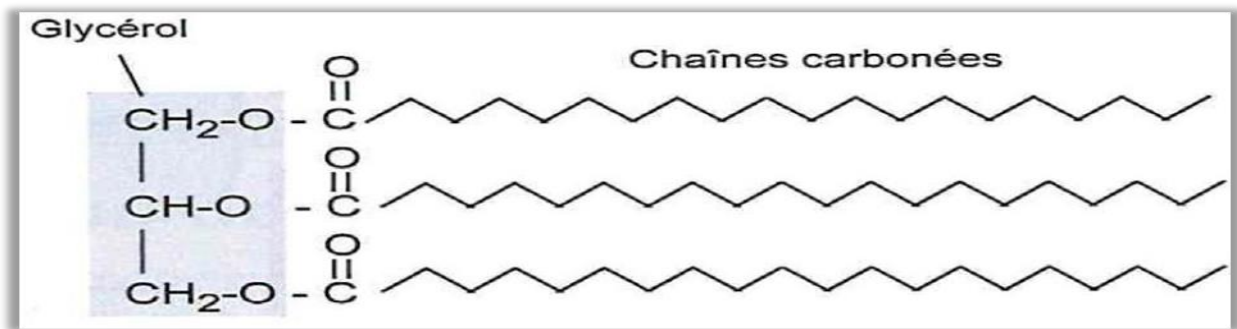


Figure 2 : La structure des triglycérides[11].

Lorsqu'une molécule de glycérol se lie de manière covalente à trois acides gras par synthèse de déshydratation, le produit est un triglycéride[12].

Les triglycérides peuvent provenir de l'alimentation mais peuvent également être synthétisés au sein de l'organisme. Ils sont intensément fabriqués dans le foie et dans les cellules adipeuses (adipocytes) et intestinales. Cette synthèse se déroule en trois étapes : La formation de l'Acide Phosphatidique, la déphosphorylation de ce dernier en di-glycéride et l'estérification de la dernière fonction alcool du glycérol[13].

Les triglycérides, en tant que composants majeurs des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et des chylomicrons, constituent une source importante d'énergie surtout après l'exploitation des stocks d'énergie glucidiques et jouent un rôle important dans le métabolisme en **agissant** comme transporteurs des graisses alimentaires[14].

Bien que les triglycérides soient indispensables pour l'être humain, leur excès peut devenir néfaste. Ils peuvent être à l'origine d'une hépatosplénomégalie, à savoir une augmentation du volume du foie et de la rate, une pancréatite aiguë et augmentent le risque des maladies cardiovasculaires quand ils sont associés à une hypercholestérolémie [15].

L'hypertriglycémie peut être classée comme primaire ou secondaire. L'hypertriglycémie primaire est le résultat de divers troubles génétiques qui affectent le métabolisme des lipoprotéines. Quant à l'hypertriglycémie secondaire, elle est associée à un certain nombre de conditions métaboliques[16].

❖ Le Cholestérol :

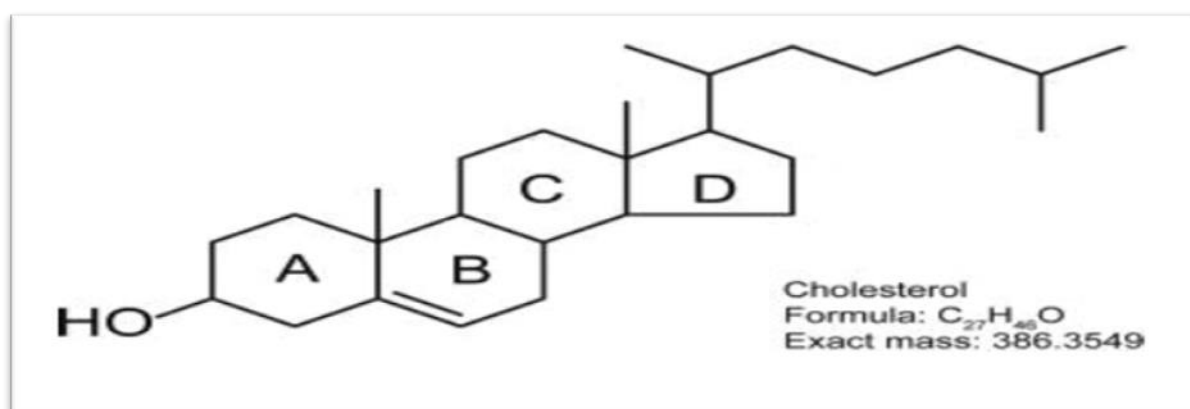


Figure 3 : Structure du cholestérol[17].

La molécule du cholestérol est extrêmement rigide, cela est dû à sa structure composée de trois domaines : une extrémité proximale hydrophile, une extrémité distale hydrophobe et une structure centrale à quatre cycles carbonés notés A, B, C et D en forme d'anneaux ; nommée Stérane ou Cyclopentanoperhydrophénanthrène [18].

Chez l'homme le cholestérol peut avoir deux origines :

- Une origine exogène : Un quart du cholestérol est apporté par l'alimentation et plus particulièrement des produits d'origine animale comme la viande, la volaille, le fromage et les jaunes d'œufs. Cet origine reste minoritaire et ne permet que la compensation des pertes fécales quotidiennes [19].

- Une origine endogène : Les trois quarts restants sont fabriqués par l'organisme. Bien que chaque tissu puisse synthétiser du cholestérol, l'origine endogène est essentiellement hépatique. Le foie régule la concentration du cholestérol par le biais de trois voies principales. Il peut augmenter sa synthèse par la stimulation de l'Hydroxy-MéthylGlutaryl Coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), enzyme impliquée dans la première étape de synthèse du cholestérol. Il peut réguler la synthèse des récepteurs membranaires du cholestérol et enfin, il peut excréter plus ou moins le cholestérol libre dans le système biliaire pour modifier la teneur de cholestérol hépatique[18].

Le cholestérol est une molécule d'une importance majeure dans l'organisme. Il joue un rôle central dans multiples métabolismes physiologiques. Il est responsable de la modulation, la fluidité et la perméabilité des membranes. Il est considéré aussi comme l'épine dorsale de toutes les hormones stéroïdes et des analogues de la vitamine D.

En revanche, le maintien de l'équilibre du cholestérol est primordial car celui-ci s'accumule facilement dans l'organisme en cas d'excès alimentaire ou d'anomalies génétiques favorisant ainsi l'athérosclérose[18].

❖ Les Phospholipides :

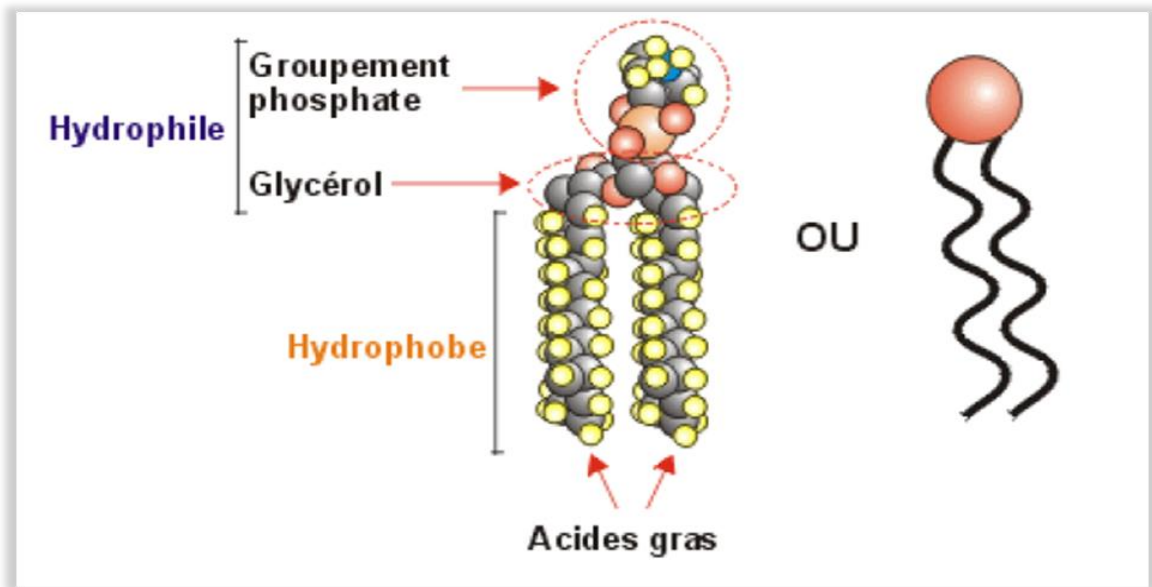


Figure 4 : Structure des phospholipides[20].

Les phospholipides (PL) sont des composants principaux des membranes cellulaires. Ils sont composés d'un glycérol possédant trois fonctions alcools, dont deux sont estérifiées avec des acides gras à longues chaînes. Quant à la troisième fonction alcool primaire, elle est phosphorylée avec une chaîne possédant une fonction amine comme l'éthanolamine, la choline ou la serine.

Ils possèdent une tête polaire hydrophile dirigée vers le milieu extérieur aqueux et deux queues d'hydrocarbures hydrophobes, pointant à l'intérieur de la membrane, d'où leurs caractères amphiphiles[21].

Malgré la large distribution de la plupart des classes de phospholipides dans les membranes des organites, le site de synthèse de chaque classe de phospholipides est généralement limité à un organite, généralement le Réticulum Endoplasmique (RE) [22].

L'importance biologique de ces PL découle de leurs propriétés amphiphiles. Ils créent une bicouche lipidique formant une barrière à perméabilité sélective entre les milieux intra et extracellulaires. En outre, les PL constituent la couche externe des lipoprotéines permettant ainsi le transport des éléments hydrophobes dans les milieux biologiques aqueux [23].

I.2- Métabolisme des lipides :

I.2.1- Métabolisme des lipides alimentaires :

Le métabolisme des lipides est l'ensemble de processus chimiques permettant le catabolisme (destruction) et l'anabolisme (construction) des lipides au sein de l'organisme. Ceci permet à ce dernier de dégrader les graisses et de les assimiler.

I. 2.1.1- Digestion :

Avant l'absorption des lipides, la phase de digestion débute dans la bouche, grâce à une lipase sublinguale (première enzyme hydrolysant les lipides), puis dans l'estomac avec l'ajout de la lipase gastrique.

Ensuite, l'hydrolyse se poursuit dans le duodénum sous l'action de la lipase pancréatique produite par le pancréas exocrine, considéré comme l'organe majeur impliqué dans la digestion des lipides, et aussi la colipase avec l'aide des acides biliaires émulsifiants[24].

Le suc pancréatique contient trois enzymes lipolytiques différentes ayant chacune sa fonction :

❖ La lipase pancréatique :

Elle hydrolyse uniquement les TG, qui sont les lipides les plus répandus dans l'alimentation. Sous l'action de la lipase pancréatique deux AG et une molécule de mono-glycéride sont libérés à partir d'une molécule de TG. Cet enzyme agit à l'interface huile-eau et pour cela une émulsification préalable des TG est requise. Celle-ci est obtenue par l'action des acides biliaires qui vont solubiliser les lipides alimentaires.

❖ La CarboxylEsterLipase (CEL) :

Elle a une action préférentielle sur les esters du cholestérol et les esters des vitamines A et E en présence d'acides biliaires. Cependant, en l'absence de ces derniers, elle devient très active sur les phospholipides.

❖ La phospholipase A2 :

Elle hydrolyse les phospholipides, plus précisément, elle coupe la liaison ester en position 2 des 1,2-diacylphosphoglycérides. La phospholipase A2 est sécrétée sous forme de proenzyme, et est activée dans le duodénum par la trypsine. Afin d'être efficace, cet enzyme requiert une émulsification préalable par les acides biliaires[25].

I.2.1.2- Absorption intestinale :

Pour une absorption optimale des lipides, l'émulsification est une étape indispensable. Les acides biliaires jouent un rôle capital dans cette étape car c'est sous leur action que les lipides alimentaires sont solubilisés et constituent avec les sels biliaires des complexes appelés les micelles. L'émulsification fait

des lipides de meilleurs substrats pour l'hydrolyse par diverses lipases présentes dans la lumière de l'intestin[26].

Après la formation des micelles qui permettent le passage en milieu hydrophile de substances lipophiles, ces vésicules seront absorbées au niveau de la bordure en brosse par les entérocytes (cellules de la paroi interne de l'intestin grêle) et reconverties en triglycérides, phospholipides et cholestérols.

I.2.1.3- Le transport des lipides :

Les lipides (cholestérol, triglycérides et phospholipides) sont des molécules hydrophobes. Leur transport dans le milieu plasmatique étant un milieu biologique aqueux, nécessite leurs associations à des protéines plasmatiques formant ainsi des macromolécules hydrosolubles appelées lipoprotéines.

Chaque différente classe de ces lipoprotéines possède des caractéristiques physico-chimiques et métaboliques spécifiques[27].

I.2.2 - Métabolisme des AG :

I. 2.2.1 – Lipogenèse :

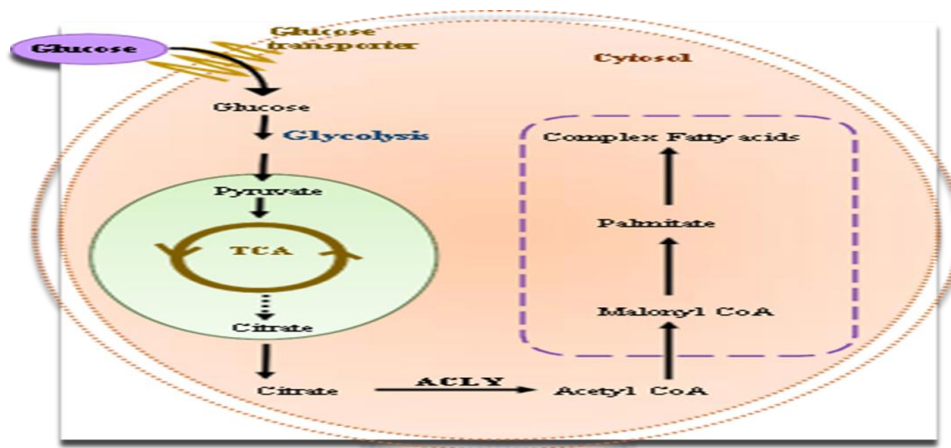


Figure 5 : Schéma expliquant la Lipogenèse des AG[28].

La biosynthèse des acides gras ou lipogenèse de novo (DNL) est une voie métabolique complexe qui s'effectue constamment dans les tissus disposants des enzymes nécessaires. L'expression des enzymes clés de la DNL, notamment l'Acétyl-CoA Carboxylase-A (ACACA) et l'Acide gras Synthase (FAS), a été démontrée dans le tissu adipeux humain, mais la DNL s'effectue majoritairement dans le foie[28].

Alors que la plupart des TG sériques sont obtenus à partir de sources alimentaires, la DNL produite dans les tissus adipeux et hépatiques est considérée comme un contributeur mineur au maintien de l'homéostasie des TG sériques. Cette lipogenèse permet de synthétiser des acides gras à partir de glucides en excès. Ces acides gras peuvent ensuite être incorporés dans les TG pour le stockage de l'énergie. Ce processus comprend une série de réactions enzymatiques.

Premièrement, on a une conversion du Citrate en Acétyl-CoA par l'ATP-citrate lyase (ACLY). L'Acétyl-CoA obtenu est carboxylé en Malonyl-CoA par l'Acétyl-CoA carboxylase (ACACA). L'Acide gras Synthase (FAS) est l'enzyme clé régulant la vitesse de transformation de l'acide gras et responsable de la conversion du Malonyl-CoA en Palmitate.

Après une série de réactions, le Palmitate est converti en acides gras complexes. Il est le produit principal de la DNL, mais le stéarate et des acides gras plus courts sont également générés[29]

I.2.2.2 – Lipolyse :

La lipolyse du tissu adipeux est un processus catabolique qui constitue une voie énergétique importante pour les cellules. Elle conduit à la dégradation des TG stockés dans les cellules adipeuses permettant ainsi la libération des AG et du glycérol. Cette voie est stimulée par le glucagon et les catécholamines, et inhibée par l'insuline[30].

En effet, lors d'un apport en glucose limitée la plupart des tissus à l'exception du cerveau, peuvent utiliser les AG pour générer de l'énergie.

La principale voie de dégradation des acides gras est la β -oxydation mitochondriale des AG (FAO). La FAO est une voie métabolique essentielle dans le maintien d'un équilibre énergétique dans les organes notamment le foie, le cœur et les muscles squelettiques.

Les mitochondries sont le principal site d'oxydation des acides gras. Après leur activation cytoplasmique en Acyl-CoA sous l'action de l'Acyl-CoA synthétase, leur importation dans les mitochondries étant imperméable à l'Acyl-CoA nécessite un transporteur : *la navette carnitine*.

Pendant cette navette l'Acyl-CoA est converti en Acylcarnitine sous l'action de l'Acylcarnitine transférase I (CPT1) située sur la membrane externe de la mitochondrie. Une fois que les Acylcarnitines ont pénétré dans la mitochondrie, l'Acyl-CoA est reformé sous l'action de l'Acylcarnitine transférase II CPT2, située au niveau de la membrane interne mitochondriale.

L'Acyl-CoA peut subir la FAO, qui se déroule en 4 étapes :

- Déshydrogénation,
- Hydratation,
- Déshydrogénation,
- Thiolyse.

La voie de la β -oxydation est un processus cyclique car elle permet la libération de deux molécules : l'Acétyl-CoA qui va rejoindre le cycle de Krebs pour produire de l'ATP, et l'Acyl CoA qui va servir de substrat pour le cycle suivant[31].

II. LES LIPOPROTEINES :

Pour leurs utilisations, les lipides que ça soit d'origine exogène ou ceux produits par le foie et le tissu adipeux, doivent être véhiculés entre les différents tissus.

En revanche, étant un groupe de molécules caractérisées principalement par leur insolubilité dans les milieux biologiques aqueux, le transport des lipides dans le plasma sanguin nécessite alors leur association à des protéines pour former les lipoprotéines miscibles dans l'eau.

Les lipoprotéines sont des complexes macromoléculaires solubles constitués de lipides et de protéines (Apolipoprotéines). C'est sous cette forme que sont véhiculés les lipides.

II.1 – La structure générale des lipoprotéines :

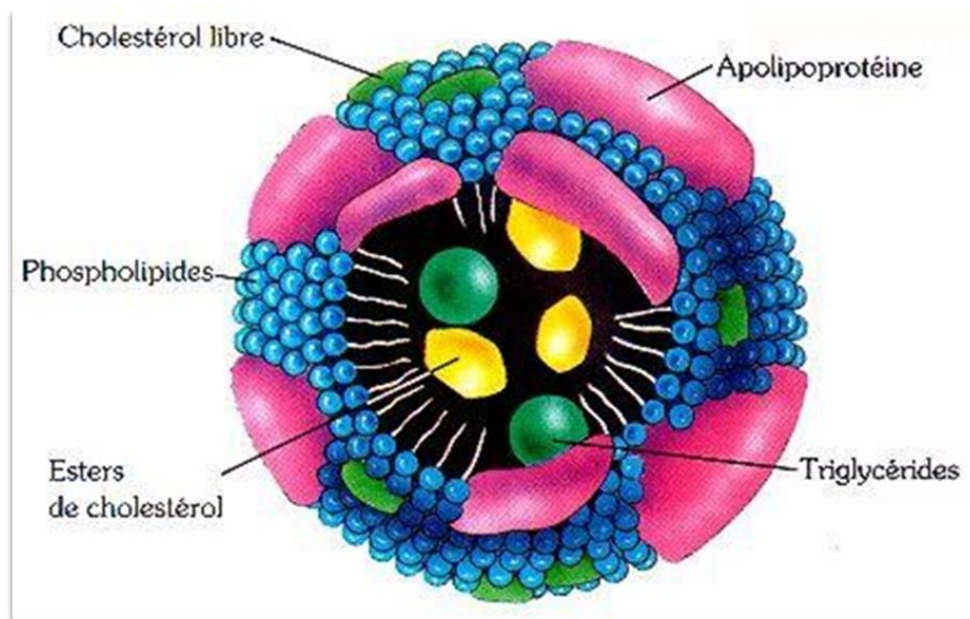


Figure 6 : Schéma de la structure d'une lipoprotéine[32].

Les lipoprotéines ont une structure sphérique de taille et composition variables. Ils sont des édifices macromoléculaires composés d'une coquille formée par les Apolipoprotéines (APO) et les lipides amphipathiques principalement des phospholipides (PL) et du cholestérol non estérifié. Cette coquille enrobe un noyau lipidique hydrophobe contenant essentiellement des triglycérides et des esters de cholestérol, et de petites quantités de cholestérol non estérifié et d'autres lipides dissous, par exemple des vitamines liposolubles[33].

❖ Apolipoprotéines :

Les Apolipoprotéines présentes dans la surface des lipoprotéines sont des protéines spécifiques de poids moléculaire variable, qui joue un double rôle dans la structure et la régulation du métabolisme des lipoprotéines. D'une part, elles sont responsables de la stabilité du complexe lipidique et sa solubilisation.

D'autre part, elles agissent comme des cofacteurs enzymatiques et aussi en tant que ligands pour des récepteurs spécifiques à la surface cellulaire[34].

Il existe différents groupes d'apolipoprotéines qui sont eux même divisés en différents sous-groupes.

Apolipoprotéines	Sous-types
Apo A	Apo A-I, A-II
Apo B	Apo B-48, B-100
Apo C	Apo C-I, C- II, C-III

Tableau I : Les apolipoprotéines et leurs sous-types[11].

II.2 – La classification des lipoprotéines :

Bien que la structure, le métabolisme et les interactions avec les récepteurs des lipoprotéines sont régulés par leurs Apolipoprotéines de surface. Les classifications les plus courantes sont basées sur leur mobilité électrophorétique ou par leur taux de flottation obtenu par ultracentrifugation. Cette dernière est une méthode de référence qui permet la séparation des lipoprotéines en fonction de leur densité hydratée.

Sur la base de ces critères, les lipoprotéines plasmatiques humaines ont été traditionnellement divisées en quatre classes [35]:

- Chylomicrons
- VLDL: (Very low-density lipoprotein)
- LDL: (low density lipoprotein)
- HDL :(high density lipoprotein)

Type de lipo- protéine	Densité g/ml	Taille (nm)	Proportion EC/TG	Principales Apolipo- protéines (Apo)
Chylomicrons	0,93	75-1200	1/19	B48, E, C
VLDL	0,93-1,006	30-80	1/3,3	B100, E, C
IDL	1,006-1,019	27-35	1/3,5	B100, E
LDL	1,019-1,063	18-27	1/0,23	B100
HDL2	1,063-1,125	9-12	1/0,22	AI, AII, C
HDL3	1,125-1,210	7-9	1/0,19	AI, AII, C
Pré- HDL	1,210-1,250	< 7(disques)	nd	AI
Lp (a)	1,040-1,115	25		B 100, (a)

Tableau II : Caractéristiques physiques et chimiques des lipoprotéines plasmatiques humaines[34].

❖ Les Chylomicrons :

C'est des lipoprotéines présentes uniquement en phase postprandial. Elles sont les plus grosses lipoprotéines avec un diamètre de 75 à 1200 nm et une densité de flottaison très faible ($d < 0,93$), du fait qu'elles sont composées à plus de 99% de lipides. Les chylomicrons sont synthétisés au niveau des cellules intestinales puis transportés par le système lymphatique vers le canal thoracique, où ils entrent dans la circulation systémique. Cela permet aux chylomicrons de transporter les triglycérides alimentaires et le cholestérol du site d'absorption dans l'épithélium intestinal vers diverses cellules pour être utilisés comme source d'énergie ou pris en charge par les adipocytes et stockés sous forme de triglycérides[36].

❖ VLDL :

Comme leur nom l'indique, les VLDL (Very low density lipoproteins) sont des lipoprotéines de très faible densité (0,95-1,006 g/ml) et de grande taille variante entre 30 à 110 nm. Ces lipoprotéines sont produites principalement par le foie surtout en période postprandiale, après la sécrétion de l'insuline qui favorise leur synthèse. Les VLDL participent à la voie endogène du cholestérol et sont chargées de l'acheminement des graisses synthétisées de manière endogène sous forme de triacylglycérols du foie vers les tissus périphériques[37].

❖ LDL et IDL :

Les LDL proviennent principalement de la lipolyse des VLDL, dans le compartiment plasmatique les TG des VLDL sont hydrolysés en acides gras libres par la lipoprotéine lipase aboutissant à la formation de lipoprotéines

intermédiaires les Intermediate Density Lipoproteins (IDL). Les particules IDL se situent à un point de branchement important du métabolisme des lipoprotéines, car elles peuvent être éliminées de la circulation par le foie ou subir une dégradation sous l'action de la triglycéride lipase hépatique (TGLH) aboutissant à la formation des LDL (Low density lipoprotéines).

Les LDL contiennent une seule molécule d'Apo B-100 comme apolipoprotéine exclusive et un ester de cholestérol comme lipide principal. Ils représentent le produit final du catabolisme des VLDL et sont les principales lipoprotéines de transport du cholestérol dans le plasma. Ce qui explique la corrélation entre les concentrations plasmatiques de LDL et la susceptibilité à l'athérosclérose[36] [37].

❖ HDL :

Les HDL sont les particules les plus petites des lipoprotéines avec un diamètre variant entre 10 et 12 nm, mais aussi les plus denses. Traditionnellement, le HDL isolé par ultracentrifugation est définie comme la lipoprotéine dont la densité varie entre 1,063 et 1,21 g/ml. Cependant, les HDL constituent un groupe hétérogène de particules qui diffèrent en termes de densité et de taille, ainsi que la composition lipidique et Apo-lipoprotéiques.

En grande partie, les molécules HDL sont composées de cholestérol et de protéines essentiellement les Apo AI. Les précurseurs des HDL sont les pré β HDL, des HDL issus soit de la synthèse directe dans le foie et l'intestin ou à partir des composants de surface des chylomicrons et des particules VLDL générées lors de la lipolyse intravasculaire.

Les HDL sont considérées comme le principal véhicule pour le transport du cholestérol des tissus extra-hépatiques vers le foie, permettant ainsi l'élimination du cholestérol en excès. D'où leur qualification de « bon cholestérol » et chose qui explique la corrélation inverse entre les concentrations plasmatiques de HDL cholestérol et le risque d'accident coronarien[38] [39].

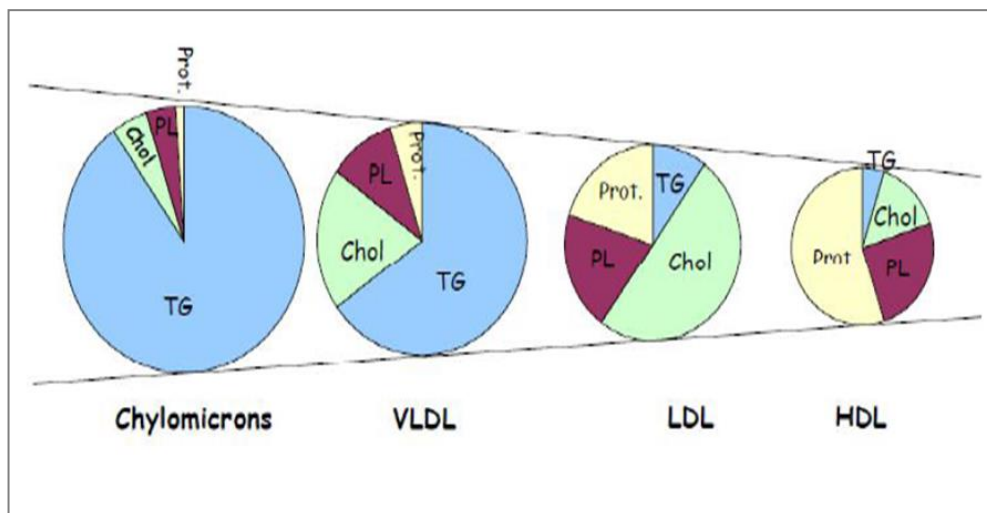


Figure 7 : Classement selon la composition des lipoprotéines.

II.3 – Le métabolisme des lipoprotéines :

Au sein du compartiment vasculaire, le métabolisme des lipoprotéines s'effectue à travers deux voies opposées :

- *La voie d'apport lipidique* : Elle est divisée en deux voies, **une voie exogène** responsable du transport des lipides alimentaires de l'intestin vers le foie par le biais des chylomicrons, et une seconde **voie endogène**, permettant le transport des TG et du cholestérol du foie vers l'ensemble des tissus par l'intermédiaire des VLDL, IDL et LDL.

- *La voie inverse ou de retour des lipides* : Elle permet le retour des lipides en excès vers le foie, cette voie est assurée par les HDL[40] .

➤ **Voie exogène :**

Au sein de l'entérocyte de la muqueuse intestinale, les différents composants lipidiques (TG, PL et cholestérol estérifié) se lient à l'Apolipoprotéine B 48 et AI sous l'action de la MTP (protéine microsomale de transfert de triglycérides) afin de former les chylomicrons. Ces derniers sont sécrétés dans le système lymphatique pour rejoindre par la suite la circulation sanguine. Dans le plasma, les chylomicrons distribuent, aux particules HDL, des Apolipoprotéines A-I et A-IV, et reçoivent en échange des Apolipoprotéines C-I, C-II, C-III et E.

Sous l'effet de la lipoprotéine lipase (LPL), les TG des chylomicrons sont rapidement hydrolysés dans le compartiment vasculaire, libérant des AG libres et donnant naissance à des résidus de chylomicrons ou chylomicrons remnants appauvris en triglycérides, qui seront captés par le foie principalement à l'aide du récepteur LRP (LDL Receptor Related Protein) et du récepteur au LDL[41].

➤ **Voie endogène :**

Après endocytose des chylomicrons par le foie, et en dehors des périodes postprandiales, c'est la voie endogène qui prend le relais pour assurer la répartition des TG et le cholestérol du foie vers l'ensemble des tissus périphériques.

Les VLDL, sécrétées par le foie, sont composées de TG, de PL, de cholestérol et d'Apolipoprotéines, essentiellement l'apoB-100, mais aussi les Apolipoprotéines C-III, C-II et E.

Après leur sécrétion dans la circulation sanguine, les TG des VLDL subissent une hydrolyse par la LPL pour libérer des AG et donner naissance à une nouvelle classe de lipoprotéines : les IDL.

Sous l'action conjointe de la lipase hépatique (LH) et de la Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP), une partie de ces IDL est transformée en LDL ; l'autre partie est captée directement par le foie grâce au récepteur LRP.

Grâce à leur liaison à des récepteurs membranaires spécifiques dont 70% sont localisés sur les hépatocytes et 30 % sur les autres cellules de l'organisme, les LDL sont internalisées dans la cellule par endocytose sous forme d'endosomes[40] [41].

➤ **Voie inverse ou de retour :**

Le foie est l'organe principal capable de métaboliser le cholestérol excédentaire et de l'éliminer de l'organisme par voie biliaire. Cette voie d'élimination nécessite donc le transport du cholestérol en excès des tissus périphériques vers le foie. Une fraction des HDL nommés les pré β -HDL constituent les accepteurs initiaux du cholestérol cellulaires, ensuite, dans le compartiment plasmatique, les pré β -HDL subissent une maturation sous l'action de la Lécithine-CholestérolAcyl-Transférase (LCAT), ayant la capacité à estérifier le cholestérol. Sous l'action de la CETP, les esters du cholestérol des HDL sont transférés vers les lipoprotéines VLDL et LDL. Ainsi les esters de cholestérol peuvent être captés sélectivement par les hépatocytes et éliminés par voie biliaire[42] .

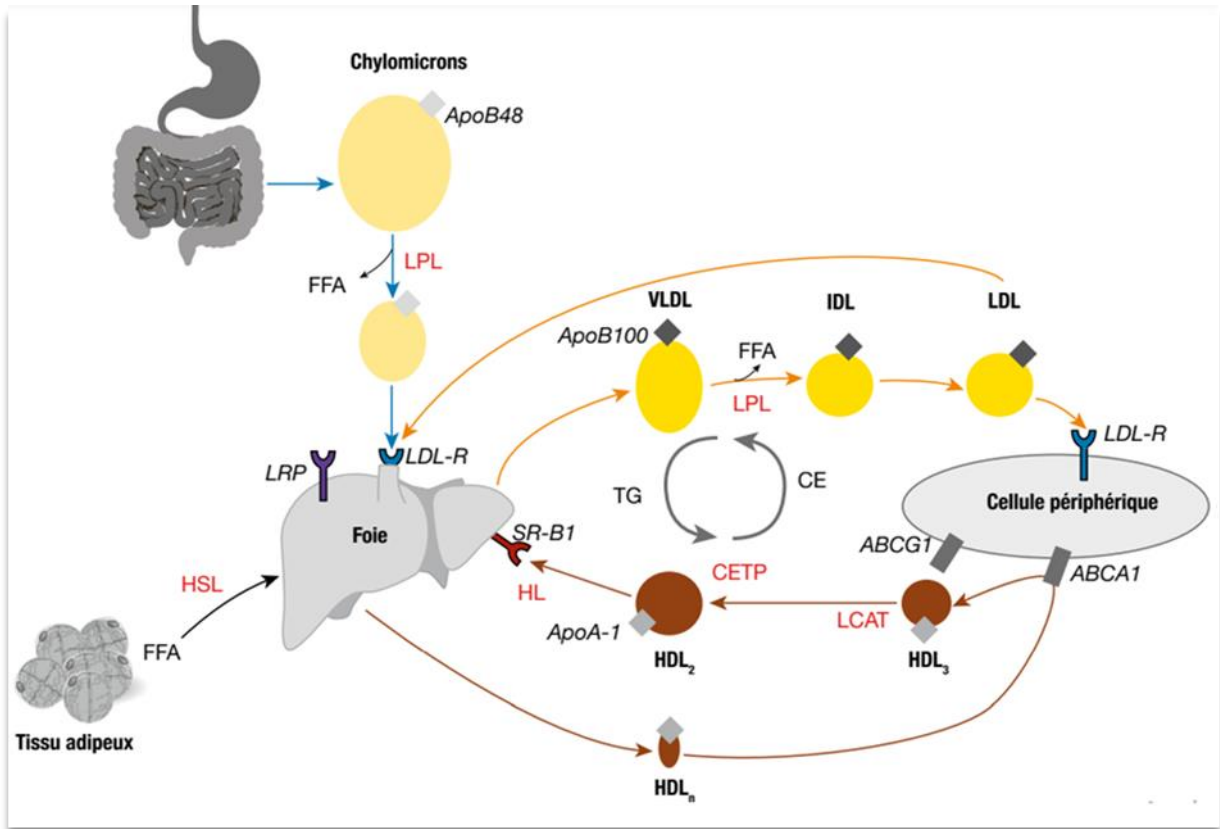


Figure 8 : Schéma résumé du métabolisme des lipoprotéines[41].

CHAPITRE 2 :

DYSLIPIDEMIES ET RISQUE

CARDIOVASCULAIRES :

I. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE :

Les lipides, tels que les TG et le cholestérol, sont absorbés dans l'intestin pour être par la suite transportés dans tout l'organisme dans le but de fournir de l'énergie ou produire des stéroïdes. Ce transport est assuré par des lipoprotéines telles que les LDL et les HDL.

La dyslipidémie se définit comme étant un déséquilibre lipoprotéique, qui est à l'origine d'un taux élevé de certaines formes de triglycérides et de cholestérol dans le sang, notamment le cholestérol à lipoprotéines de basse densité (C-LDL). Ce déséquilibre peut être le résultat d'anomalies primitives et donc héréditaires qui peuvent entraîner des mutations autosomiques dominantes des récepteurs des LDL, qui entraînent une élévation du taux de C-LDL, ou encore, provoquer une élimination excessive ou une production insuffisante du cholestérol HDL (C-HDL). En outre, la dyslipidémie peut être secondaire, sans aucun contexte familial, et lié à des comportements de santé qui peuvent augmenter les taux de lipides. Citons par exemple le tabagisme, l'alimentation et la sédentarité[43].

Les dyslipidémies sont un facteur de risque important pour les accidents vasculaires cérébraux et la coronaropathie. Des études épidémiologiques prospectives à long terme ont toujours montré qu'une prévention et une gestion judicieuse des dyslipidémies, permettent de réduire l'incidence des maladies coronariennes et de modifier sensiblement la morbidité et la mortalité cardiovasculaires[44].

La forme la plus courante de la dyslipidémie est l'hypercholestérolémie, qui est associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires. D'après une estimation de l'OMS, plus d'un tiers des décès causés par une cardiopathie ischémique ou un accident vasculaire cérébral ischémique étaient attribuables à des taux élevés de LDL-cholestérol plasmatique. En effet, à l'échelle mondiale en 2019, la cardiopathie ischémique a causé 8,54 millions de décès, dont 3,78 millions étaient attribués à des taux élevés de cholestérol LDL plasmatique, alors que les accidents ischémiques cérébraux ont causé 2,73 millions de décès, dont 0,61 million ont été attribués à des taux plasmatique élevés de LDL-cholestérol. L'hypercholestérolémie était le 15^{ème} facteur de risque de décès en 1990, le 11^{ème} en 2007 et 8^{ème} en 2019[45].

En 2008, selon l'OMS, la prévalence d'un taux de cholestérol total plasmatique $\geq 4,9$ mmol/l était le plus élevé en Europe (54 % pour les deux sexes), suivie par l'Amérique du Nord et du Sud (48% pour les deux sexes), tandis que l'Afrique et l'Asie du Sud-Est avaient la prévalence la plus faible (22,6% et 29% respectivement).

Au niveau mondial, le taux de cholestérol total et non HDL a peu changé entre 1980 et 2018 ; une augmentation dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire, à l'inverse des pays à revenu élevé en particulier ceux de l'Europe et l'Amérique du nord qui ont connu une baisse de leurs taux de cholestérol plasmatique. Cette baisse est le résultat de l'augmentation de l'utilisation de médicaments hypolipémiants et de l'amélioration du mode de vie dans ces pays[45].

II. CLASSIFICATION DE DYSLIPIDEMIE

II.1- Dyslipidémies primaires

En 1967, Fredrickson, Lee et Levy ont proposé une classification qui repose sur trois critères : l'aspect du plasma, la migration à l'électrophorèse ainsi que le type de lipides augmentés.

Selon cette classification on distinguerait six phénotypes de dyslipidémie :

- ✓ **Type I** : Hypertriglycéridémie exogène ou l'hyperchylomicronémie.
- ✓ **Type IIa** : Hypercholestérolémie
- ✓ **Type IIb** : Hyperlipidémie combinée
- ✓ **Type III** : Dysbétalipoprotéinémie.
- ✓ **Type IV** : Hypertriglycéridémie endogène
- ✓ **Type V** : Hypertriglycéridémie endogène et exogène.

Selon, la classification « simplifiée » de DE Gennes, les six phénotypes de dyslipidémie sont regroupés en 3 catégories : l'hypercholestérolémie isolée en cas d'un taux de LDL-cholestérol élevé, l'hypertriglycéridémie (HTG) en cas d'un taux de triglycérides élevé (≥ 5 mmol/l) ou l'hyperlipidémie mixte lorsque le cholestérol et les TG sont élevés.

Bien que cette classification ne permet pas de définir l'étiologie et la pathophysiologie des dyslipidémies, elle reste la plus fréquemment utilisée et s'avère utile[46] [47].

Classification de DeGennes	Frederickson	Lipoprotéines	Cholestérol plasmatique	TG plasmatique	Athérogénicité	Complication	Frq%
Hypercholestérolémie	IIa	LDL ↑	↑↑	Normal	+++	Athérome, IDM, AVC	25
Hypertriglycéridémie	I	Chylomicrons ↑	Normal ou ↑	↑↑	-	Pancréatite	<1
	IV	VLDL ↑	Normal ou ↑	↑↑	+	Pancréatite Athérome	30
	V	Chylomicrons VLDL ↑	↑↑	↑↑	+	Athérome	5
Dyslipidémies mixtes	IIb	VLDL, IDL, LDL ↑	↑	↑	+++	Athérome	40
	III	VLDL, IDL ↑	↑↑	↑↑	+++	Athérome	<1

Tableau III : Classification des dyslipidémies selon Frederickson et DeGennes[48].

❖ Hyperchylomicronémie (type I) :

Un syndrome génétique rare hérité d'une autosomique récessif qui se caractérise par un taux de triglycérides élevés et un taux de cholestérol normal, ainsi qu'une accumulation massive de chylomicrons dans le plasma. Cela est dû à un déficit soit en lipoprotéine lipase, soit en son activateur physiologique. Ainsi les chylomicrons ne subissent plus d'hydrolyse et s'accumulent dans le sang.

Les principales caractéristiques cliniques des patients atteints de cette maladie débutent depuis l'enfance avec des épisodes récurrents de douleurs abdominales et/ou de pancréas souvent précipités par l'ingestion d'un repas gras. une hépatosplénomégalie peut également y être associé ainsi que des xanthomes éruptifs ; petites lésions papuleuses jaunâtres le plus souvent localisées sur les fesses et les surfaces d'extension des bras et des jambes, entraînées par la phagocytose des chylomicrons par les macrophages dans la peau[49].



Figure 9 : Xanthome éruptif [50].

❖ **Hypercholestérolémie (type IIa) :**

L'hypercholestérolémie familiale est une affection caractérisée génétiquement par une transmission autosomique dominante, chimiquement par des taux élevés de cholestérol et de LDL dans le plasma, et cliniquement par des xanthomes au niveau du tendon d'Achille, des arcs cornéens et des maladies coronariennes prématurées. Elle est liée à un déficit partiel ou totale des récepteurs LDL, inhibant ainsi la pénétration des LDL-C dans les cellules, et donc des taux très élevés de cholestérol et de LDL dans le plasma.

Ce syndrome distinct existe sous deux formes : hétérozygote (de 1/500 naissances) et homozygote.

Dans la forme hétérozygote, transmise par l'un des deux parents, se manifeste une hypercholestérolémie dès la naissance mais généralement asymptomatique. Les signes se manifestent à l'âge de 20 ans par une athérosclérose. Le taux de cholestérol plasmatique total chez les hétérozygotes varie généralement dans une fourchette de 270 à 550 mg/dl, et dépasse rarement les 600 mg/dl.

Contrairement à la forme hétérozygote, la forme homozygote est transmise par les deux parents et présente un syndrome clinique unique qui est beaucoup plus uniforme, sévère et facile à distinguer de l'état normal et des autres états hypercholestérolémiques. Cette forme se caractérise par une hypercholestérolémie profonde comprise entre 650 et 1000 mg/dl, ainsi que la précocité des signes cliniques, notamment une forme distincte de xanthomes cutanés se développant dans les quatre premières années de vie et des signes de maladie coronarienne, cérébrale et vasculaire qui se manifeste dès l'enfance et pouvant être la cause d'un décès par un infarctus du myocarde, souvent avant l'âge de 20 ans[51].

En effet, les dyslipidémies familiales résultent de facteurs génétiques. Alors en cas d'antécédents personnels ou familiaux de signes de maladie coronarienne, cérébrale et vasculaire précoces, de signes cliniques (xanthomes) et d'un profil lipidique très perturbé, une cause familiale doit être donc évoquée[52] .



Figure 10 : Xanthome tendineux[53]



Figure 11 : Arc cornéen[53].



Figure 12 : Xanthélasma[54].

❖ **Dyslipidémie mixte (type IIb et III) :**

L'hyperlipidémie mixte regroupe l'hyperlipidémie combinée familiale (type IIb) et la dysbétalipoprotéïnémie (type III), étant donné que ces deux types se caractérisent par une augmentation de cholestérol et de triglycérides.

L'hyperlipidémie combinée familiale (HCLF) est la dyslipidémie primaire la plus répandue (1 à 2 % de la population générale), caractérisée par une transmission autosomique dominante et une augmentation du cholestérol (LDL-C) et des TG (VLDL) variant entre 2,3mmol/L et 11,4mmol/L.

Les signes cliniques de cette affection ne se manifestent qu'après la 3^{ème} décennie, on cite notamment des dépôts extravasculaires de cholestérol tels que les arcs cornéens et les xanthélasmas ; moins fréquents que dans le type IIa, des manifestations cardiovasculaires à partir de 50 ans. Cependant, les xanthomes sont absents[55] [56].

La dysbétalipoprotéïnémie (type III) est la seconde dyslipidémie mixte génétique, c'est une forme très rare des hyperlipidémies (1/10000), de transmission autosomique récessive et qui se traduit par une augmentation franche et harmonieuse, à jeun, du cholestérol à 4-6 g/l et des triglycérides à 4-8 g/l. Dans la majorité des cas, cette affection survient chez des sujets ayant l'haplotype E2/ E2 de l'ApoE. Quelques rares formes dominantes ont été décrites par mutation ponctuelle du gène de l'ApoE.

Elle se manifeste par des xanthomes tubéreux ainsi que des xanthomes plans des plis palmaires qui sont pathognomoniques de dysbétalipoprotéïnémies, mais très rarement constatés[56].



Figure 13 : Syndrome des plis palmaires[57]. **Figure 14 :** Xanthomes tubéreux du coude[58].

❖ **Hypertriglycémie endogène (Type IV) :**

L'hypertriglycémie endogène est une anomalie génétique transmise sous un mode autosomique dominant. Cette affection qui touche 1% de la population est causée par une hyperproduction hépatique de VLDL avec un taux supérieur à 10 g/l, cette hyperproduction est expliquée par l'augmentation de la lipogenèse hépatique ainsi qu'à la diminution du catabolisme des triglycérides. L'expression de cette maladie est liée à des facteurs environnementaux, le plus souvent une consommation excessive d'alcool ou l'abus de glucides. Elle est rarement découverte avant l'âge adulte, habituellement latente et est asymptomatique dans les formes mineures. Néanmoins, la forme majeure peut exprimer des xanthomes éruptifs, des dépôts lipidiques non spécifiques, parfois une hépatosplénomégalie. Toutefois, la complication majeure reste la survenue de la pancréatite aigüe.

❖ **Hypertriglycémie combinée (type V) :**

C'est une hypertriglycémie à la fois endogène et exogène, elle associe cliniquement et biologiquement les aspects des types I et IV. C'est une affection génétique qui se traduit par une élévation des triglycérides et une élévation modérée de cholestérol. Plusieurs facteurs interviennent dans cette maladie, notamment le diabète, l'alcool et la surcharge pondérale.

II.2- Dyslipidémies secondaires

Les dyslipidémies secondaires représentent la cause la plus fréquente des anomalies du bilan lipidique chez l'adulte. Les directives actuelles pour l'hyperlipidémie stipulent que les cliniciens doivent évaluer les conditions sous-jacentes qui pourraient causer ou exacerber les dyslipidémies avant d'initier un traitement. En effet une dyslipidémie secondaire peut parfois révéler une dyslipidémie primaire.

Les dyslipidémies secondaires peuvent être dues à plusieurs causes notamment des erreurs alimentaires ; une alimentation riche en graisse saturée ou en cholestérol et une consommation importante de l'alcool, ou d'origine iatrogène impliquant certains médicaments. Elles peuvent aussi survenir au cours de différentes endocrinopathies[59].

Les dyslipidémies iatrogènes s'observent avec divers médicaments :

- Bêtabloquants
- Diurétiques thiazidiques
- Immunosuppresseurs
- Rétinoïdes
- Stéroïdes sexuels

Les dyslipidémies peuvent être secondaires à des pathologies diverses :

- Diabète
- Hypothyroïdie
- Affections hépatobiliaires
- Affections rénales
- Syndrome de cushing

En effet le traitement de l'affection sous-jacente ou le retrait de médicament incriminé peut améliorer la dyslipidémie, réduisant potentiellement le besoin d'un traitement, mais un traitement spécifique est parfois nécessaire[60].

Elévation du LDL-cholestérol	Hypertriglycéridémie	Diminution du HDL-cholestérol
. Hépatopathies cholestatiques . Syndrome néphrotique . Anorexie nerveuse . Hypothyroïdie . Grossesse	. Diabète sucré de type 2 . Insuffisance rénale chronique . Obésité . Médicaments (œstrogènes, thiazides, bêtabloquants, inhibiteurs de la protéase, cortico- stéroïdes, rétinoïdes, cyclosporine) . Alcool	. Diabète sucré de type 2 . Tabagisme . Obésité

Tableau IV : Etiologies des dyslipidémies secondaires[52].

❖ **Dyslipidémie iatrogène :**

➤ **Bêtabloquants :**

Les bêtabloquants ont un effet variable selon leur degré de cardiosélectivité et leur activité sympathique intrinsèque (ASI). Certains bêtabloquants cardiosélectifs provoquent une augmentation du taux de triglycérides, c'est le cas aussi pour le propranolol, qui ne présente pas d'ASI, et qui provoque une augmentation de 25 % du taux de triglycérides. Pour les non cardiosélectifs, il n'y a pas d'augmentation du taux de VLDL et donc de triglycéridémie, avec une baisse concomitante de HDL-C[61].

Le mécanisme le plus approprié expliquant ces effets, est une diminution de la clairance des lipoprotéines, richement composées en TG, provoqué par une baisse de l'activité de la lipoprotéine lipase. Cependant, ces effets restent d'importance mineure en raison de l'absence d'arguments épidémiologiques en faveur d'un éventuel effet cardiovasculaire délétère[60].

➤ **Diurétiques :**

Les diurétiques thiazidiques ont un effet négatif sur le profil lipidique, ils provoquent à forte dose une augmentation des concentrations de VLDL et LDL, tout en respectant généralement le taux de HDL-C. Ces effets sont similaires à ceux des bêtabloquants et sont cumulatifs dose dépendant[61].

➤ **Immunosuppresseurs :**

C'est une classe de médicaments utilisée pour prévenir le rejet des greffes. Elle comprend d'une part les agents antiprolifératifs qui n'ont pas d'effets dyslipidémiant significatifs, les corticoïdes provoquant une insulino-résistance qui est à l'origine d'une augmentation du LDL-C, une élévation variable des

VLDL et des TG, ainsi qu'une augmentation modérée du HDL-C, et d'autre part les inhibiteurs de la kinase mTOR et les inhibiteurs de la calcineurine telle que la ciclosporine.

La ciclosporine entraîne une élévation du taux de cholestérol de façon significative de 25% en moyenne, alors que les TG sont peu modifiées sous ciclosporine. Néanmoins en cas d'association avec les corticoïdes le taux de TG augmente[60].

➤ **Dérivés rétinoïques :**

Le traitement de l'acné par les dérivés de l'acide rétinoïques, notamment l'Isotrétinoïne entraîne des dyslipidémies mixtes avec une hypertriglycémie qui est réversible et dose dépendante ainsi qu'une augmentation du LDL-C. Ceci est le résultat d'une hyper-synthèse hépatique des VLDL. De ce fait, un suivi biologique est obligatoire lors de la mise en route du traitement.

➤ **Stéroïdes sexuels :**

Les œstrogènes de synthèse stimulent une hyperproduction hépatocytaire des VLDL ce qui explique l'augmentation des TG, ainsi qu'une élévation du rapport HDL/LDL. Cette élévation du HDL est due à la diminution du catabolisme de cette dernière par la réduction de l'activité de la lipase hépatique. Par ailleurs, la diminution des doses contenues dans les contraceptifs a permis de réduire l'ampleur des modifications lipidiques observées[62].

Les progestatifs à effet androgénique ont des actions sur les lipides qui diffèrent selon cet effet, plus le progestatif possède un effet androgénique plus il a une action importante sur l'élévation des LDL-C et la diminution des HDL-C. Cet effet est plus marqué avec les molécules les plus anciennes de 1^{ère} génération (les Norstéroïdes), plus modéré avec les produits de 2^{ème} génération (Norgestrel, Lévonorgestrel) et faible avec les molécules les plus récentes de 3^{ème} génération (Norgestimate, Désogestrel, Gestodène)[60].

❖ Pathologies endocriniennes :

➤ Diabète :

Le diabète est considéré comme la première pathologie responsable de dyslipidémies secondaires.

✓ **Type 1** : En raison d'une carence en insuline, des anomalies lipidiques sont observées, et se manifestent par une augmentation de TG suite à la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase, ainsi qu'une élévation des LDL-C et un abaissement du HDL-C. Lorsque le diabète est équilibré et bien contrôlé les anomalies lipidiques sont moins marquées, se résumant par une légère augmentation de HDL-C[63].

✓ **Type 2** : Les anomalies lipidiques du DT 2 sont très fréquentes (environ 70% des patients), comme elles sont associées à un risque cardiovasculaire majeur. Cette dyslipidémie du DT2 est caractérisée non seulement par des anomalies quantitatives des lipoprotéines, mais aussi par des anomalies qualitatives.

Elle se manifeste par une triade associant : une hypertriglycémie secondaire à une augmentation de la production hépatique des VLDL, une diminution des HDL-C dû à une augmentation de l'action de la lipoprotéine lipase, ainsi qu'une prédominance de particules LDL petites et denses.

L'hypertriglycémie peut être associée à l'insulinorésistance observée dans le diabète type 2, qui engendre au niveau des hépatocytes une augmentation de la disponibilité des substrats nécessaires à la biosynthèse des TG[64].

➤ **Hypothyroïdie :**

Après le diabète, l'hypothyroïdie constitue la seconde endocrinopathie causale des dyslipidémies secondaires. Elle entraîne principalement une élévation des taux des LDL-C et accessoirement celles des LDL. En cas d'obésité associée, une hypertriglycérémie par élévation des VLDL est décrite. Toutefois, les anomalies régresseront avec un traitement hormonal substitutif.

➤ **Affections hépatobiliaires :**

• **Cholestase :**

C'est une affection hépatobiliaire caractérisée par la présence de la lipoprotéine anormale Lpx. Cette lipoprotéine a un aspect particulier visible à l'électrophorèse, du fait de sa composition constituée d'environ 60% de phospholipide, 25% de cholestérol et pauvre en protéine par défaut d'ApoB et d'ApoE. La Lpx est à l'origine d'une hypercholestérolémie et non pas l'augmentation du taux du LDL-C qui est plutôt abaissé.

Sur le plan clinique des dépôts lipidiques de type xanthélasmas sont observables.

La lipoprotéine X disparaît lors de la levée de la cholestase, par conséquent l'hypercholestérolémie est corrigée.

• **Insuffisance hépatocellulaire :**

Dans l'insuffisance hépatique la totalité des lipoprotéines diminuent. Les hépatocytes étant altérés, la synthèse de VLDL est diminuée, et donc un taux de triglycérides abaissé. En outre, le cholestérol estérifié est diminué par une baisse de l'activité de l'enzyme LCAT. Et en particulier, on observe une diminution considérable du taux du HDL-c et de l'Apo A-I[60].

➤ **Affections rénales :**

• **Insuffisance rénale chronique :**

Avec le déclin de la filtration glomérulaire, l'insuffisance rénale chronique (IRC) peut perturber le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques et aggraver des anomalies lipidiques à la fois quantitatives et qualitatives. L'anomalie prédominante dans ce cas est principalement une élévation des triglycérides avec une élévation concomitante de la lipoprotéine (a) et un abaissement du HDL-C tandis que les changements des taux de cholestérol total et de LDL-C sont moins marqués. Ces anomalies lipidiques sont potentiellement athérogènes, et ne semblent pas se corriger par la dialyse périodique[65].

• **Syndrome néphrotique :**

Au cours du syndrome néphrotique (SN), le cholestérol plasmatique et les phospholipides augmentent précocement, cette hypercholestérolémie est expliquée essentiellement par une élévation du LDL-C avec une augmentation parallèle du taux d'ApoB. Le taux des triglycérides est variable mais augmente également avec la progression de la maladie.

Bien que la physiopathologie exacte élucidant ce trouble soit incomplète, l'augmentation de la synthèse hépatique des lipoprotéines VLDL et LDL porteurs de l'ApoB a été incriminé dans l'élévation des taux plasmatiques de cholestérol.

De plus, il existe également une baisse du C-HDL et fréquemment une élévation du taux plasmatique de lipoprotéine (a).

Ces anomalies dans le bilan lipidique sont dues à des modifications dans l'expression et dans les activités des molécules clés impliquées dans le métabolisme des lipides telles que les apolipoprotéines A, la LCAT et la CETP[66].

➤ **Syndrome de cushing :**

Le syndrome de cushing provoque chez ses porteurs une production excessive des glucocorticoïdes, se traduisant essentiellement par une élévation des TG qui est due à une hyperproduction hépatique des VLDL. Cependant, la concentration de HDL-C est subnormale, voire parfois élevée. C'est le cas aussi pour le LDL-C qui peut être élevé par augmentation de la synthèse d'ApoB.

❖ **Autres :**

➤ **Grossesse :**

Pendant la grossesse, il existe des changements hormonaux qui sont à l'origine d'un déséquilibre de multiples paramètres dont le profil lipidique. En effet le taux de LDL-C augmente progressivement tout au long de la grossesse, pour atteindre globalement au 3^{ème} trimestre une valeur double de la normale. De plus on a une augmentation des triglycérides et des LDL petites et denses.

➤ **Alcoolisme :**

Une alcoolisation massive et abondante peut aboutir à une hypertriglycérémie par élévation des VLDL, tandis qu'une consommation modérée et régulière d'alcool peut provoquer une augmentation modérée du HDL-C d'environ 10%.

➤ **Infection par le VIH :**

De nombreuses études ont montré qu'au cours de l'infection par le VIH, certaines anomalies biologiques se manifestent associant une hypercholestérolémie, une hypertriglycérémie et une diminution du HDL-C. En effet, le VIH réduit l'activité de la LPL, induisant ainsi une accumulation des lipoprotéines riches en TG[67].

III. EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBALE :

III.1-Définition :

Le risque cardio-vasculaire, se définit comme étant la probabilité de survenue d'une complication cardio-vasculaire chez une personne présentant des facteurs de risque dont certains sont modifiables et d'autres ne le sont pas[68].

Les études épidémiologiques ont montré une relation croissante et linéaire entre différents facteurs de risque modifiables telles que les chiffres de pression artérielle ou de cholestérol et la morbi-mortalité cardiovasculaire. En outre, les études d'intervention centrées sur ces facteurs de risque ont montré la même corrélation entre la réduction des chiffres et celle du risque cardiovasculaire (RCV)[69].

D'où l'importance de l'évaluation du RCV globale, qui consiste à recenser l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire permettant ainsi d'évaluer le bénéfice d'une intervention thérapeutique sur les facteurs de risque modifiables dans l'objectif de réduire le risque cardiovasculaire global quel que soit le niveau de chacun des facteurs de risque[70].

III.2-Méthodes d'évaluation :

Les facteurs de risque cardiovasculaires ne s'additionnent pas, ils s'amplifient les uns avec les autres. De ce fait, il est important d'effectuer une prise en charge globale du patient et non pas traiter chaque facteur de risque isolément.

On peut différencier deux principales méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire ; il peut être soit estimé par la sommation des facteurs de risque, dans ce cas une personne est estimée à haut risque si elle présente trois facteurs de risque au minimum. Soit calculé à l'aide de modèles de risque qui donnent un poids propre à chaque facteur de risque selon multiples variables.

➤ **Sommation des facteurs de risque :**

Cette technique consiste à additionner les facteurs de risque cardiovasculaires, présents chez un individu. L'avantage de cette technique est de ne pas exiger une connaissance complète de la totalité des facteurs de risque afin de définir un risque cardiovasculaire élevé. En effet le risque est stratifié en trois catégories : faible, modéré ou élevé. Le niveau de risque varie en fonction du nombre de facteurs de risque présents. La présence de trois de ces facteurs au minimum permet généralement de définir qu'un patient est à un haut niveau de risque cardiovasculaire.

Bien que cette méthode soit simple et facilement applicable à la pratique quotidienne, elle reste moins spécifique et manque de précision, et son utilisation est souvent à l'origine d'une sous-estimation du risque et donc à un sous traitement des patients pouvant être des sujets à haut niveau de risque cardiovasculaire[71].

➤ **Modèle de Framingham :**

L'étude de Framingham est une vaste étude épidémiologique qui a débuté en 1943 et a concerné 5573 de sujets âgés entre 30 et 74ans, d'une population résidente dans la petite ville de Framingham (dans le Massachusetts). Ce modèle consiste au suivi de tous les événements cardiovasculaires mortels ou morbides, permettant ainsi de fournir une estimation du risque cardiovasculaire total sur 10 ans.

L'estimation du RCV comporte 4 étapes :

- ❖ La première étape consiste à identifier l'agent qui, pour des raisons cliniques ou biologiques, est susceptible d'augmenter le risque coronaire.
- ❖ La deuxième consiste à déterminer la caractérisation précise de ce risque.
- ❖ La troisième repose sur la quantification de l'exposition à ces FR.
- ❖ La dernière étape correspond à l'estimation du risque proprement dit.

Le sexe, l'âge, le cholestérol total/ HDL-C, le diabète, la pression artérielle systolique ou diastolique, le tabac et l'hypertrophie ventriculaire gauche, sont les facteurs de risque pris en considération dans le modèle de Framingham.

En fonction de la présence ou pas de ces facteurs, le risque est classé en trois niveaux :

- Risque faible : risque à 10 ans $< 10\%$ si 0 à 1 facteur de risque.
- Risque moyen : risque à 10 ans de 10 à 19 % si 2 facteurs de risque ou plus.
- Risque élevé : risqué 10 ans $> 20\%$ si prévention secondaire ou risque équivalent.

Cependant, l'étude de Framingham se base sur la détermination du risque cardiovasculaire chez la population des États-Unis, un pays où l'incidence est élevée. Ceci peut être à l'origine d'une surestimation du risque chez un individu d'un pays à incidence basse. De ce fait, il est nécessaire d'ajuster cette méthode pour l'adapter à la population choisie[72].

Facteur de risque		Points de risque		Points
		Hommes	Femmes	
Âge				
30 - 34		0	0	
35 - 39		2	2	
40 - 44		5	4	
45 - 49		7	5	
50 - 54		8	7	
55 - 59		10	8	
60 - 64		11	9	
65 - 69		12	10	
70 - 74		14	11	
75 +		15	12	
C-HDL (mmol/L)				
> 1,6		- 2	- 2	
1,3 - 1,6		- 1	- 1	
1,2 - 1,29		0	0	
0,9 - 1,19		1	1	
< 0,9		2	2	
Cholestérol total				
< 4,1		0	0	
4,1 - 5,19		1	1	
5,2 - 6,19		2	3	
6,2 - 7,2		3	4	
> 7,2		4	5	
Tension artérielle systolique (mm Hg)		Aucun traitement	Sous traitement	
< 120		- 2	0	
120 - 129		0	2	
130 - 139		1	3	
140 - 149		2	4	
150 - 159		2	4	
160 +		3	5	
Fumeur	Oui	4	3	
	Non	0	0	
Diabète	Oui	Conditions pour lesquelles les statines sont indiquées		
	Non	0	0	
Total des points				

Âge cardiaque (années)	Hommes	Femmes
< 30	< 0	< 1
30	0	
31		1
32	1	
34	2	2
36	3	3
38	4	
39		4
40	5	
42	6	5
45	7	6
48	8	7
51	9	8
54	10	
55		9
57	11	
59		10
60	12	
64	13	11
68	14	12
72	15	
73		13
76	16	
79		14
> 80	≥ 17	15 +

Figure 15 : Evaluation de risque cardiovasculaire chez l'homme avec la table Framingham[73].

➤ **Modèle européen SCORE :**

La société Européenne de cardiologie (ESC) a lancé le projet SCORE dans le but de développer un système d'évaluation de risque à utiliser dans la gestion clinique du risque cardiovasculaire dans la pratique clinique européenne.

C'est une étude qui a été établie sur 295 178 européens (88 080 femmes et 117 098 hommes), et a rassemblé un ensemble de données provenant de 12 études de cohorte européennes, visant à adapter les formules de risque aux incidences relatives à chaque pays. Il en ressort deux sous-modèles, un pour les régions à haut risque et l'autre pour les régions à risque plus faible. L'étude a été basée sur deux critères. D'une part sur le cholestérol total et d'autre sur le rapport cholestérol total/cholestérol HDL.

Les estimations du risque sont présentées graphiquement sous formes de tableaux colorées qui indiquent le risque de mortalité cardiovasculaire sur 10 ans, chez des personnes âgées de 40 à 64ans. Les facteurs de risque pris en compte pour l'élaboration de cette estimation sont l'âge, le sexe, le tabagisme, la pression artérielle systolique et le cholestérol total.

L'utilisation de la table de SCORE requiert les étapes suivantes :

- ❖ Collecter les données du patient : son sexe, son âge, son statut tabagique ainsi que son taux de CT.
- ❖ Définir la zone du tableau concernée selon l'âge, le sexe et le statut tabagique.
- ❖ Repérer la zone d'intersection correspondant aux valeurs les plus proche de la tension artérielle systolique et celles du taux de CT.

Le chiffre indiqué dans cette case d'intersection (SCORE) correspond au risque absolu de mortalité cardiovasculaire à dix ans. En fonction de ces éléments, on peut établir quatre niveaux de risque cardiovasculaires :

- ❖ Un risque faible : SCORE < 1%.
- ❖ Un risque modéré : 1 % ≤ SCORE.
- ❖ Un haut risque : 5 % ≤ SCORE < 10 %.
- ❖ Un très haut risque : SCORE ≥ 10 % [74].

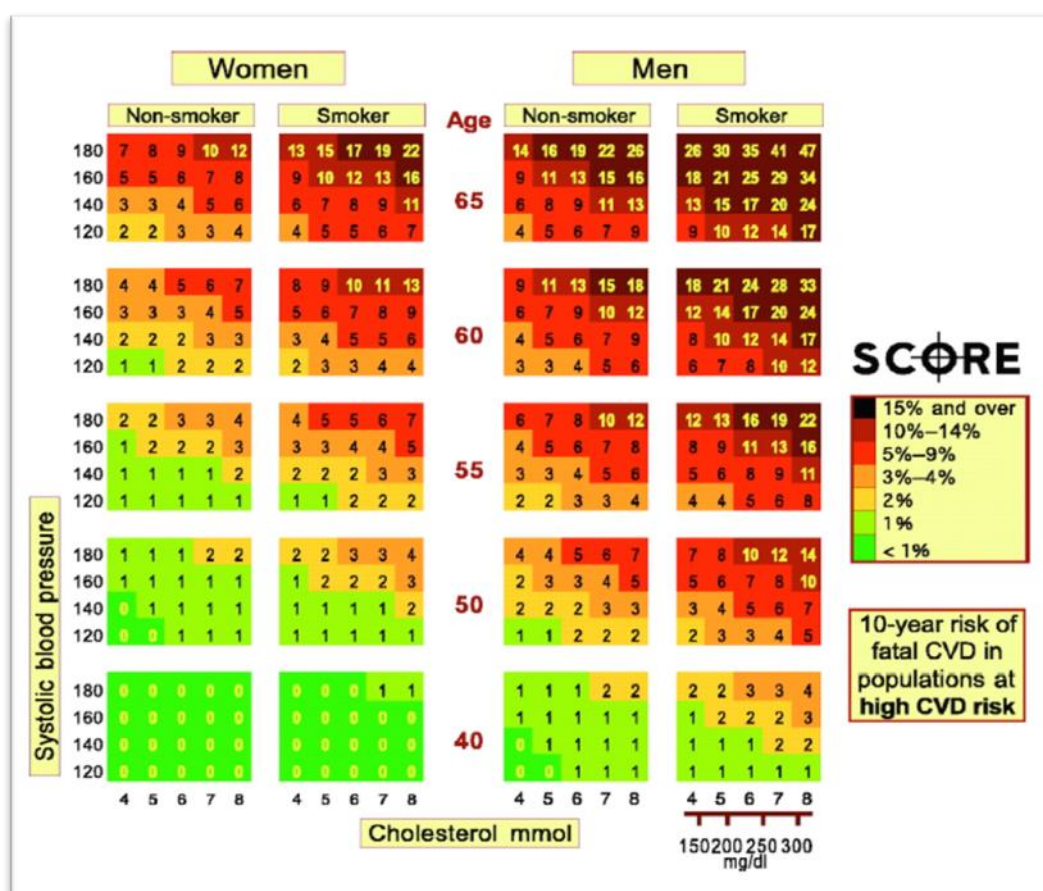


Figure 16 : Grille SCORE d'évaluation du risque cardiovasculaire dans les pays à haut risque [74].

IV. ATHEROSCLEROSE ET RISQUES CARDIOVASCULAIRE

IV.1- Définition

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'athérosclérose comme étant une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyens calibres consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires. Le tout s'accompagne d'une modification de la média[75].

C'est une maladie inflammatoire chronique et évolutive des artères de grande et moyenne taille, selon un processus pathologique multifactoriel et complexe qui évolue lentement et progressivement pendant des dizaines d'années, et qui est à l'origine, des accidents vasculaires cérébraux, des cardiopathies ischémiques et des maladies vasculaires périphériques, collectivement appelées maladies cardiovasculaires (MCV).

Les facteurs de risque de l'athérosclérose sont connues et leur croissance est sans cesse dans les pays en développement, ce qui explique le grand risque des maladies cardiovasculaires considérées comme la principale cause de mortalité et de morbidité à travers le monde[76].

IV.2- Physiopathologie :

La caractérisation anatomo-pathologique des stades évolutifs histologiques de l'athérosclérose est une étape indispensable pour la compréhension des différents mécanismes intervenant dans la formation des plaques.

➤ Description anatomo-pathologique des lésions athérosclérose :

La classification de STARY de l'American Heart Association a proposé une classification évolutive des lésions d'athérosclérose à partir de l'étude histologique d'artères coronaires humaines.

Cette classification divise les lésions athéroscléreuses en 6 types[75] [77] :

-Les lésions initiales ou stade I : Ce sont des lésions microscopiques qui apparaissent dès l'enfance surtout à l'âge de 1 an et à l'adolescence, se caractérisant par l'apparition de macrophages surchargés en lipides nommées cellules spumeuses, au niveau des zones d'épaississement intimal adaptatif.

-Stade II : Contrairement au stade I dont les lésions se caractérisent par des macrophages spumeux représentant des cellules isolées, les lésions du type II se caractérisent par des stries lipidiques qui sont le résultat de l'accumulation d'un grand nombre de cellules spumeuses, non seulement d'origine macrophagique mais aussi d'origine musculaire : les cellules musculaires lisses (CML). À ce stade, il n'existe pas de lipides extracellulaires et ces deux premiers stades sont asymptomatiques.

En fonction de l'évolution de la lésion d'athérosclérose, les stries lipidiques formées lors du stade II peuvent soit régresser, soit évoluer vers le stade III ou IV.

-Les lésions pré-athéromateuses ou Stade III : Ce sont des lésions intermédiaires entre les lésions de type II et les lésions évoluées de type IV. Elles sont irréversibles et peuvent apparaître chez l'Homme entre 10 et 20 ans. Elles se caractérisent par l'association des stries lipidiques à une accumulation

massive et bien délimitée de dépôts lipidiques extracellulaires qui sont le résultat de la mort des cellules spumeuses, entraînant l'accumulation de faibles quantités de lipides regroupés en petits agrégats sans formation véritable de centre lipidique.

- **Les lésions athéromateuses ou stade IV** : Ces lésions apparaissent chez l'homme de 20 à 30 ans, elles se caractérisent par l'augmentation des pools de vésicules lipidiques extracellulaires qui se regroupent avec les lipides intracellulaires pour former un amas appelé noyau ou core lipidique constituant l'athérome. Ces lésions vont pouvoir évoluer soit vers la plaque fibreuse (type V), soit vers la plaque rompue (type VI).

- **Les lésions fibro-athéromateuses ou stade V** : Ces lésions apparaissent après l'âge de 40 ans, elles correspondent à la lésion typique de l'athérosclérose définie par l'OMS. Ce stade correspond à la plaque d'athérosclérose mature constituée d'un noyau lipidique isolé de la lumière artérielle par une chape fibreuse qui l'entoure. Cette chape fibreuse est composée par un tissu fibreux produit dans l'intima est riche en fibres de collagène, en cellules musculaires lisses et en réticulum endoplasmique granuleux.

Lorsque la plaque est fibro-lipidique, on parle d'une lésion de type Va, si la plaque se calcifie il s'agit d'une lésion de type Vb et enfin on parle de lésion de type Vc si la composante fibreuse est prédominante.

- **Les lésions compliquées ou Stade VI** : Ces lésions qui surviennent habituellement après l'âge de 40 ans, sont le résultat de la modification et de la complication d'une lésion de type IV ou V. Les complications peuvent s'agir des ulcérations (type VIa), des hématomes ou hémorragies (type VIb) et enfin des thromboses (type VIc).

✓ Les lésions de type VIa : se caractérisent par l'apparition de fissures à la surface de la lésion. Il peut s'agir d'une simple érosion de l'endothélium ou une ulcération microscopique superficielle, comme la fissuration peut être plus profonde, atteignant le noyau lipidique et provoquant ainsi le relargage de gouttelettes lipidiques dans le sang circulant.

✓ Les lésions de type VIb : Ce type de lésion se distinguent par l'apparition d'une hémorragie ou d'un hématome intraplaque. Ceci est essentiellement dû à des contraintes hémodynamiques qui induisent la rupture de néovaisseaux.

✓ Les lésions de type VIc : se distinguent par la formation d'une thrombose. Ceci est le résultat du contact du sous-endothélium et le contenu du centre nécrotique avec le sang circulant, permettant ainsi l'initiation du processus thrombotique. Le thrombus formé peut être soit occlusif notamment dans les artères de gros et moyens calibres soit non occlusif. Dans ce cas, l'incorporation du thrombus dans la plaque athéroscléreuse après sa fissuration, va contribuer à l'évolution de la plaque et au resserrement de la lumière artérielle.

À des âges plus avancés de la vie, on observe des plaques qui peuvent être considérées comme des évolutions terminales de la plaque notamment les plaques du stade VII lourdement calcifiées ainsi que les plaques du stade VIII presque exclusivement scléreuses.

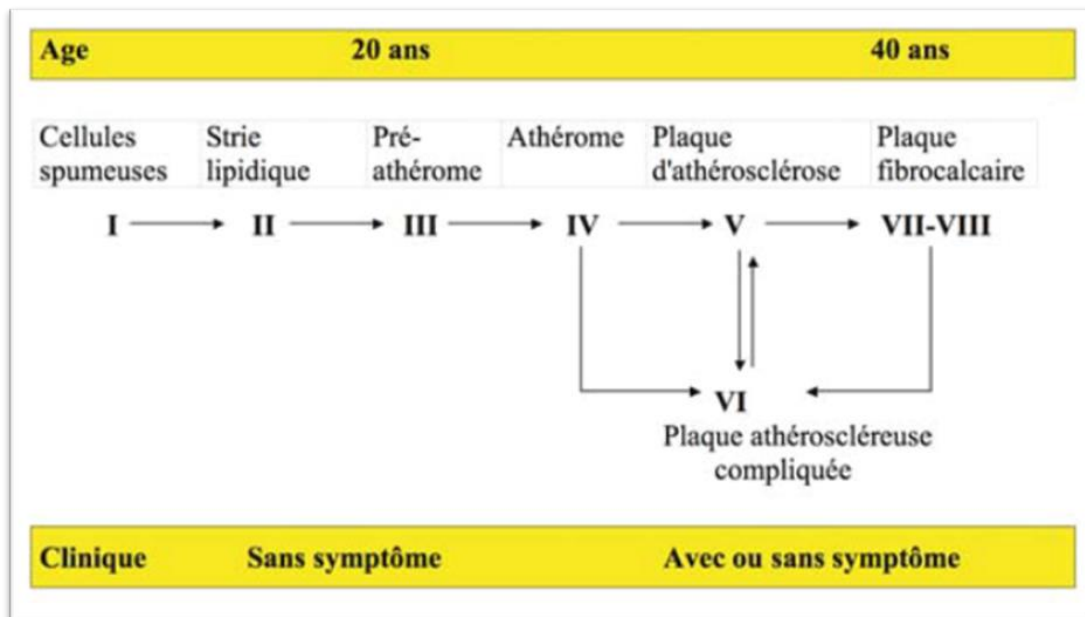


Figure 17 : Les différents stades du processus d'athérosclérose[75].

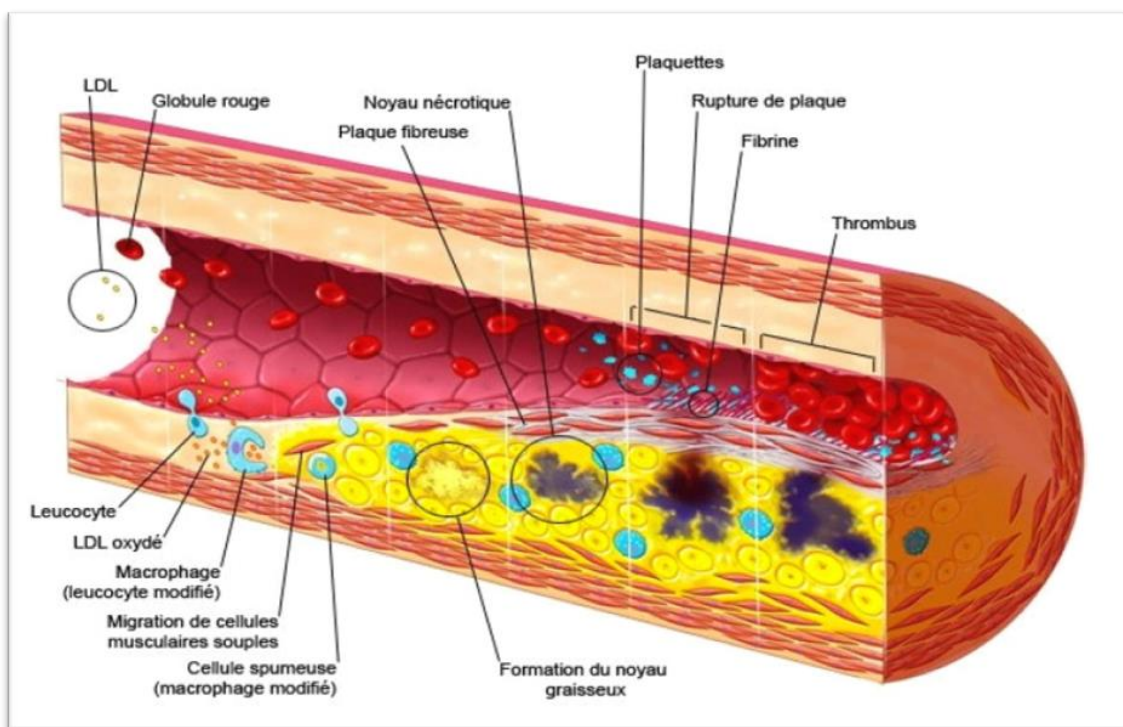


Figure 18 : Etapes de la formation des lésions athérosclérotiques [78].

➤ Initiation :

La première étape de la formation d'une lésion athéroscléreuse consiste en une pénétration des lipoprotéines, particulièrement les LDL étant l'une des lipoprotéines athérogènes les plus importantes, dans l'espace sous-endothéliale.

Bien que le LDL-C ne puisse pas traverser les jonctions endothéliales fermes, il peut rapidement pénétrer dans les cellules endothéliales par endocytose.

Cette lipoprotéine peut s'accumuler dans l'intima de la paroi artérielle en raison de sa capacité à s'infiltrer dans l'endothélium ou à adhérer aux composants de la matrice extracellulaire comme le protéoglycane.

Dans des conditions normales, il existe un équilibre entre la concentration plasmatique de LDL et la concentration intracellulaire de LDL dans les parois artérielles. Avec l'augmentation de la perméabilité de l'endothélium et des lipides plasmatiques, le flux d'entrée est favorisé et beaucoup de ces particules sont piégées dans l'intima.

Le piégeage des LDL entraîne une augmentation de leur concentration dans l'intima ainsi qu'une augmentation de la durée de leur séjour dans la lésion. Ces deux facteurs aboutissent à l'oxydation spontanée et à l'oxydation cellulaire des particules piégées.

Les LDL oxydés (LDL-ox) aboutissent d'une part à l'initiation d'une réaction inflammatoire qui va s'amplifier et à la formation de cellules spumeuses, et d'autre part, ils jouent avec les cytokines un rôle important dans l'activation des cellules endothéliales.

Une fois activées par les LDL-ox, les cellules endothéliales expriment plusieurs types de molécules d'adhésion à leur surface telles que : Les Vascular cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1), les InterCellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) et les sélectines P et E. Ces protéines d'adhésion permettent aux cellules sanguines comme les monocytes et les lymphocytes T de rouler puis d'adhérer à la surface de l'endothélium et ensuite pénétrer dans l'intima.

Les macrophages et les lymphocytes de la plaque entretiennent une réaction inflammatoire chronique qui stimulera l'évolution de la lésion, expliquant ainsi la qualification de l'athérosclérose comme maladie inflammatoire des grosses artères. En effet, ils synthétisent des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α (Tumor Necrosis Factor α), l'IFN γ (Interféron γ), et les IL (1,6,8,12,18). Ces médiateurs inflammatoires amplifient et pérennisent l'activation endothéliale, le recrutement des monocytes (MCP-1), ce qui conduit à la progression de la plaque athéromateuse[79].

➤ **Evolution :**

La progression des lésions athéroscléreuses est liée à plusieurs phénomènes, l'infiltration majeure de cellules inflammatoires, lymphocytes et macrophages, associée à la poursuite de l'infiltration lipidique et à la formation de cellules spumeuses et enfin à l'arrivée des cellules musculaires lisses qui vont encapsuler progressivement le centre constitué de lipides et de cellules spumeuses nécrosées ou en apoptose.

Ensuite, les plaques grandissent et se gonflent à l'intérieur des artères, réduisant ainsi le flux sanguin. La production de tissu conjonctif par les fibroblastes et le dépôt de calcium dans la lésion provoquent une sclérose ou un durcissement des artères. Enfin, la surface inégale des artères entraîne la formation de caillots et la thrombose, ce qui conduit à l'obstruction soudaine du flux sanguin[75] [79].

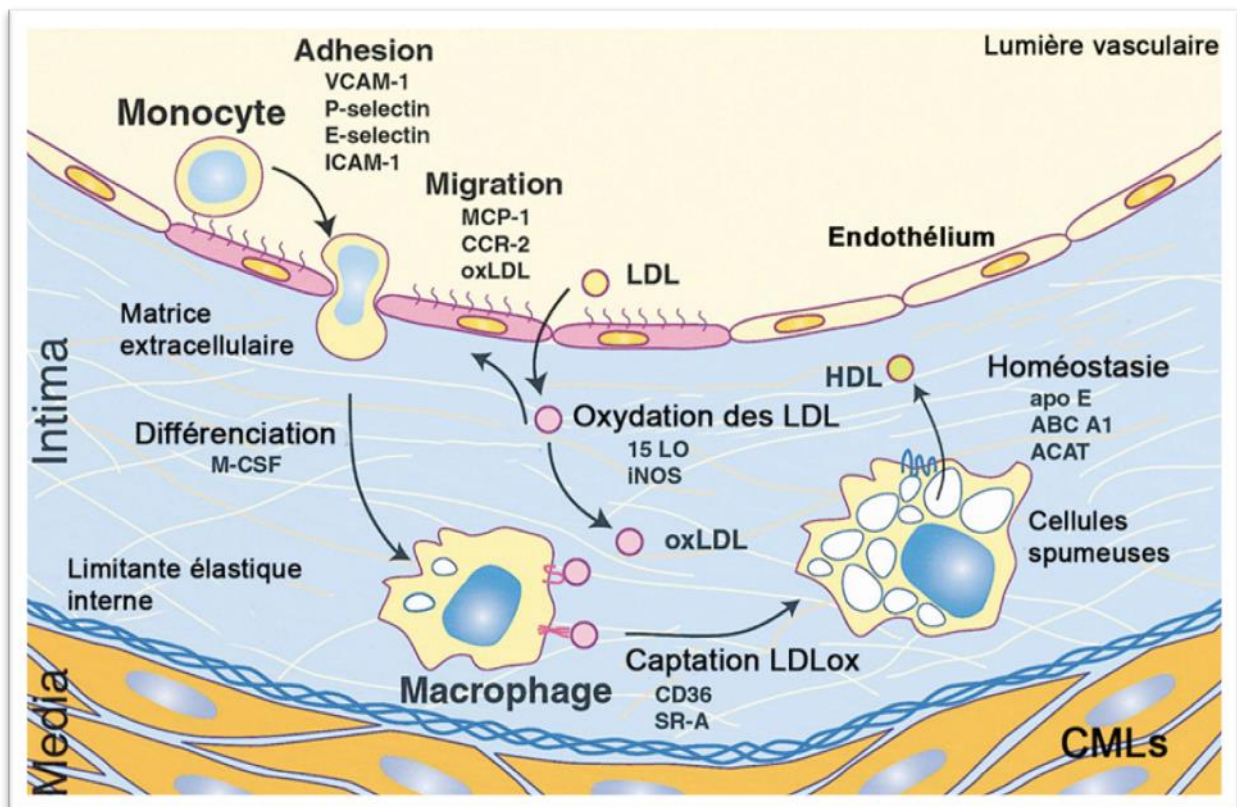


Figure 19 : Les différentes étapes du développement de la plaque d'athérome[80].

IV.3- Facteurs potentialisateurs de l'athérogenèse :

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés et validés pour leur association à l'athérosclérose. Certains de ces facteurs ne peuvent pas être corrigés dites facteurs non modifiables comme l'âge, le sexe (les hommes ont un risque naturellement plus élevé que les femmes), les antécédents familiaux et l'hérédité. Par contre, il existe une autre catégorie de facteurs, c'est les facteurs de risque modifiables sur lesquels l'intervention thérapeutique est susceptible d'agir.

La coexistence de plusieurs facteurs de risque chez le même individu est fréquente et montre une augmentation exponentielle du risque d'athérosclérose. Une notion importante est que l'augmentation du risque n'est pas additive, mais synergique.

➤ **Facteurs de risque modifiables :**

• **Le cholestérol :**

L'hypercholestérolémie joue un rôle central dans l'athérosclérose. En effet, le LDL-C est responsable du transport du cholestérol dans les artères. Celui-ci se dépose dans leurs parois formant des plaques qui obstruent progressivement les artères. Par conséquent, les risques d'accidents cardiovasculaires augmentent. Le risque est évalué en fonction de la fraction LDL Cholestérol qui est calculée au moyen de la formule de Friedwald comme suit : $LDL(g) = \text{Cholestérol total} - (\text{HDLc} + \text{Trig}/5)$.

Des études récentes de pronostic cardiovasculaires ont montré une baisse de 21 % du risque cardiovasculaire à chaque baisse de 0,39 g par litre de LDL cholestérol. De ce fait, une baisse prononcée du LDL cholestérol peut assurer de manière constante une amélioration du risque cardiovasculaire[81].

• **Hypertension artérielle :**

L'hypertension artérielle (HTA) se définit par une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mm Hg. L'hypertension associée à l'inflammation vasculaire pourrait être le lien entre les niveaux élevés de pression artérielle et le processus athérosclérotique, qui est la principale origine des maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité dans le monde.

En effet, l'hypertension modifie le stress mécanique exercé sur les artères et active des facteurs humoraux tels que le système rénine-angiotensine-aldostérone. Ceci peut être à l'origine non seulement de l'augmentation du stress oxydatif (et par conséquent de la dysfonction endothéliale) mais aussi du développement du processus inflammatoire vasculaire.

Des études épidémiologiques ont prouvé qu'une baisse absolue de 5 mmHg de la pression artérielle diastolique accompagnée d'une diminution de 9 mmHg de la pression artérielle systolique confère une diminution de 30 % du risque d'AVC. De ce fait, La correction des chiffres de PA constitue un objectif principal de prise en charge des patients à risque cardiovasculaire.

Pression artérielle diastolique	Pression artérielle systolique moyenne	Pression artérielle diastolique moyenne	Nombre de participants	AVC (n (%))	Maladie coronaire (n (%))
≤79	123	76	142305	151 (1,1)	1028 (7,2)
80-89	136	84	160695	243 (1,5)	1638 (10,2)
90-99	148	91	85056	213 (2,5)	1247 (14,7)
100-109	162	99	27340	136 (5,0)	617 (22,6)
≥110	175	105	7198	100 (13,9)	326 (45,3)

Tableau V : Nombre et fréquence d'AVC et de maladies coronaires selon des valeurs de PA[82].

- **Diabète :**

L'athérosclérose est l'une des principales complications du diabète impliquant de multiples facteurs de causalité. Qu'il soit insulino ou non insulino-dépendant, le diabète reste un facteur de risque majeure de l'athérosclérose. Selon l'étude de Framingham, l'incidence des accidents ischémiques cérébraux est multiplié par 2,5 à 3,5 chez les sujets diabétiques.

Le diabète modifie le profil lipidique en diminuant les HDL et augmentant les TG, tout en favorisant la modification des LDL qui sont plus athérogènes et plus denses.

La majorité des données cliniques et expérimentales concernant l'apparition des complications du diabète sont associées à l'athérosclérose, suggérant que l'impact de l'hyperglycémie chronique pourrait induire des dommages sur l'homéostasie vasculaire, principalement attribuables à la fonction de l'endothélium. En outre, ces données montrent également une association entre l'athérosclérose caractérisée par la calcification vasculaire de la média et par la rigidité vasculaire et le diabète[83].

- **Tabagisme :**

Le tabac est une des causes principales de décès dans le monde, avec 12% de décès. Il a été établi qu'au moins un milliard d'adultes dans le monde sont des fumeurs et plus de 700 millions d'enfants sont des fumeurs passifs. Qu'il soit actif ou passif, les effets néfastes du tabagisme dépendent de la quantité du tabac consommé par jour. Le tabagisme exerce un effet délétère sur de nombreux systèmes organique et responsable de multiples maladies telles que le cancer du poumon, de la tête, du cou, des voies urinaires et gastro-intestinales.

Au-delà de ses conséquences carcinologiques, le tabagisme est un important facteur de risque modifiable pour le développement des maladies cardiovasculaires telles que les syndromes coronariens aigus, les accidents vasculaires cérébraux, les maladies vasculaires périphériques et les anévrismes aortiques, par le biais de l'initiation et de la progression de l'athérosclérose.

Diverses études ont montré que le tabagisme est à l'origine d'une modification lipidique. De plus, il induit un stress oxydatif, une inflammation vasculaire, une coagulation plaquettaire et un dysfonctionnement vasculaire chez les fumeurs actuels et chroniques ce qui a des effets néfastes sur le système cardiovasculaire[84].

- **Obésité :**

L'obésité se définit par une augmentation de l'Index de Masse Corporelle (IMC) exprimé en Kg/m^2 , avec des valeurs supérieures à 25kg/m^2 chez la femme et 27kg/m^2 chez l'homme. Lorsque les valeurs de l'IMC dépassent 40kg/m^2 l'obésité est dite morbide.

L'obésité est une maladie chronique multifactorielle se caractérisant par une accumulation de graisse sous-cutanée et de graisse viscérale, et entraînant une prédisposition aux maladies cardio-métaboliques.

Sous l'action de divers mécanismes, l'obésité provoque une augmentation du risque cardiovasculaire. En effet, elle peut être à l'origine d'une altération des Adipokines, de l'activation des inflammasomes, du stress oxydatif et du dysfonctionnement endothélial. Cependant il est impossible de disséquer la contribution mécanistique unique de l'obésité, du fait qu'elle reste un facteur de risque indirect de l'athérosclérose, passant par le développement d'une insulino-résistance et d'une HTA. L'association de ces facteurs de risques définit le syndrome métabolique[85].

➤ **Facteurs de risque non modifiables :**

- **Âge :**

L'âge est un facteur de risque non modifiable d'athérosclérose. C'est un facteur de risque indépendant des lésions d'athérosclérose qui apparaissent précocement et s'aggravent avec l'âge et qui intéressent chronologiquement les niveaux aortique, coronarien puis carotidien. Ceci favorise l'incidence des maladies cardiovasculaires qui augmentent avec l'âge de façon quasi exponentielle.

L'âge intervient essentiellement en tant que durée d'exposition aux autres facteurs de risque, ainsi que du fait du vieillissement structurel du cœur et des vaisseaux entraînant leur remodelage.

- **Antécédents familiaux d'accidents cardiovasculaires :**

Le niveau de risque conféré par les antécédents familiaux se révèle très proche de celui conféré par les autres facteurs de risque. En effet, une prédisposition héréditaire aux accidents cardiovasculaires est suspectée, si une maladie coronarienne ou une attaque cérébrale se sont développées précocement chez un parent du 1^{er} degré, avant 65 ans chez une femme et 55 ans chez un homme. L'hérédité joue un rôle important dans l'augmentation du risque cardiovasculaire par le biais des composantes génétiques des facteurs risque identifiés ou non. Les progrès des techniques de génétique moléculaire ont révélé que le terrain génétique influence de manière significative la susceptibilité aux maladies vasculaires athéroscléreuses. Plusieurs types de recherches et d'approches génétiques ont été menées ces dernières années afin de prouver l'impact génétique du processus athérosclérotique[86].

- **Sexe :**

Le sexe masculin a un risque d'athérosclérose plus élevé que la femme. Chez les hommes, le risque cardiovasculaire augmente nettement dès l'âge de 45 ans, or que chez les femmes, ce risque n'augmente en principe que dès la ménopause. Ceci est dû à l'action bénéfique des œstrogènes sur le profil lipidique, la pression artérielle et sur la sensibilité à l'insuline. Cependant, alors que les jeunes femmes sont relativement protégées contre les maladies cardiovasculaires, à partir de la septième décennie, l'incidence de l'infarctus du myocarde chez les femmes finit par dépasser celle des hommes, ce qui suggère une interaction entre le sexe et l'âge.

Malgré le dimorphisme sexuel bien connu dans l'incidence de l'athérosclérose, les données de la littérature clinique et préclinique sont relativement limitées pour aborder de manière rigoureuse les mécanismes qui font du sexe une variable biologique dans la maladie athérosclérotique.

Toutefois, la compréhension des mécanismes qui sous-tendent le sexe en tant que variable biologique dans l'athérosclérose est essentielle pour les futures stratégies thérapeutiques visant à atténuer ce qui reste la principale cause de décès des hommes et des femmes dans le monde[87].

IV.4-Tableaux cliniques de l'athérosclérose :

L'athérosclérose joue un rôle essentiel dans l'apparition d'un grand nombre de pathologies. Malgré que cette maladie soit qualifiée de silencieuse et ces patients restent asymptomatiques. De nombreuses manifestations cliniques apparaissent avec le développement et l'épaississement des plaques d'athéromes. Ces manifestations sont nombreuses et varient en fonction de

l'artère touchée. La plus fréquente et la plus sévère de ces manifestations est l'atteinte coronaire, suivi par les atteintes carotidiennes et enfin les accidents vasculaires cérébraux. En outre, d'autres territoires peuvent être touchés par l'athérosclérose, notamment l'aorte abdominale ainsi que les artères des membres inférieurs.

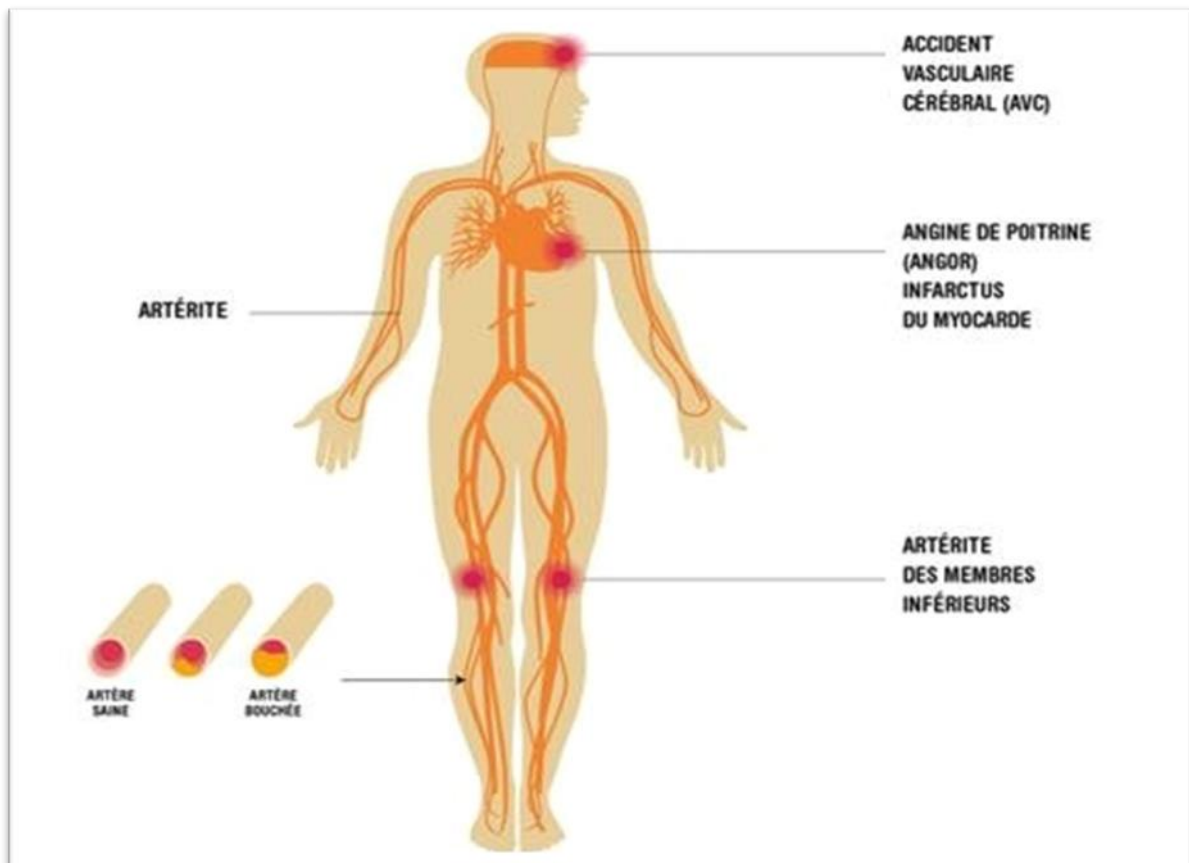


Figure 20 : Les différentes maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose selon leur localisation[88].

➤ **Au niveau du cœur :**

- **Angor stable :**

C'est un syndrome clinique qui se définit par une sensation d'un malaise ou d'une pression dans la partie rétro sternale qui survient au décours d'un effort physique. Lors de la survenue de l'effort ou d'un équivalent, la demande en oxygène augmente. Cependant, elle fait face à un défaut d'irrigation sanguine du muscle cardiaque due à l'existence d'une sténose coronarienne d'origine athéroscléreuse au niveau des artères coronaires. Ceci est à l'origine d'un déséquilibre transitoire entre la demande et l'apport en oxygène au niveau myocardique. Ce syndrome se manifeste par une douleur dans le bras gauche, le dos, la mâchoire et plus rarement le bras droit. Ces manifestations apparaissent typiquement lors de l'effort distinguant cette forme de la forme instable.

- **L'infarctus du myocarde :**

C'est une complication fréquente, grave et récidivante d'une maladie chronique qui est l'athérosclérose. Cette dernière, est la principale étiologie (95 %) de l'infarctus du myocarde.

Cette complication est définie comme étant une nécrose myocardique secondaire à l'occlusion d'une artère coronaire. La plaque d'athérome se comporte comme le substrat sur lequel vont se greffer l'activation de la coagulation et la rupture de la plaque provoquant une obstruction totale de l'artère coronaire. Par conséquent, le muscle cardiaque n'est plus irrigué de sang conduisant à un manque d'oxygène nécessaire au fonctionnement du cœur et donc la destruction d'une partie importante du muscle cardiaque[89].

➤ **Au niveau du cerveau :**

Les accidents vasculaires cérébraux représentent la première cause d'handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause responsable de démence après l'Alzheimer et l'une des principales causes de mortalité à travers le monde. 80 à 90 % de ces accidents sont de type ischémique. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI) se définissent comme étant une pathologie multifactorielle dominée essentiellement par l'athérosclérose carotidienne dont la fréquence augmente en particulier avec l'âge, et les cardiopathies emboligènes.

Dans la quasi-totalité des cas, l'AVC ischémique est de mécanisme athérothrombotique, par la migration d'un thrombus dans une artère cérébrale. Beaucoup plus rarement, le mécanisme est hémodynamique particulièrement dans les sténoses significatives et qui se manifestent par une chute de la perfusion cérébrale sans occlusion vasculaire. Par conséquent, l'apport en oxygène et en nutriments est stoppé, endommageant ainsi les tissus cérébraux[90].

➤ **Au niveau des membres inférieurs :**

L'artérite des membres inférieurs, correspond à une maladie chronique générale des artères. Elle est à la fois une maladie locale et le marqueur d'une affection générale. Cette maladie est caractérisée par la présence de sténose ou d'occlusion des artères irriguant les membres inférieurs.

Les premiers symptômes sont généralement l'apparition de douleurs vives ou crampes des membres à l'effort, dont l'expression typique est la claudication intermittente (CI). Dans la forme la plus grave, une ischémie critique se présente qui est à l'origine de douleurs apparaissant même au repos, ainsi que des lésions tissulaires à type d'ulcères artériels et de nécrose.

Près de deux-tiers de la population atteinte d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) présente la forme asymptomatique. Pour cela, la plupart des études de ces 30 dernières années ont recours à la mesure de l'Index de Pression Systolique (IPS), une méthode simple et objective, pouvant également détecter la forme asymptomatique. Cette méthode a montré sans grand intérêt du fait de sa large faisabilité, son caractère non invasif, son faible coût et essentiellement depuis qu'il a été démontré, que même dans sa forme asymptomatique, l'AOMI est associée à un risque augmenté d'accident cardiovasculaire[91].

CHAPITRE 3 :

PREVENTION ET PRISE EN CHARGE DE DYSLIPIDEMIE

I. LES TYPES DE PREVENTION[92] :

Selon l'OMS, la prévention est basée sur un ensemble de mesures dont le but est d'éviter ou de réduire la prévalence et la gravité des maladies et leurs conséquences. L'OMS distingue 3 types de prévention : primaire, secondaire et tertiaire. Selon cette classification, la prévention va des moyens à mettre en œuvre pour empêcher l'apparition des maladies jusqu'à leurs prises en charge, et éventuellement, la réinsertion sociale des malades.

1. La prévention primaire :

La prévention primaire s'adresse essentiellement aux sujets n'ayant pas encore présenté d'accidents cardiovasculaires. Elle correspond non seulement à l'amélioration de l'environnement et de la nutrition, mais également à l'information et l'éducation de la population pour la santé. Elle s'effectue par le biais d'un dépistage précoce des dyslipidémies et leurs prises en charge par traitement hygiéno-diététique ; considéré comme mesure de première intention qui peut être complété par un traitement médicamenteux. Ce dernier est généralement basé sur l'utilisation des statines. L'ensemble de ces actes visent à réduire l'incidence d'une maladie et diminuer l'apparition de nouveaux cas, ainsi que de retarder l'âge de son apparition.

2. La prévention secondaire :

Elle s'applique à des sujets ayant déjà eu une complication cardiovasculaire. Ses objectifs sont de réduire la prévalence d'une maladie dans une population et de limiter son évolution afin d'éviter la survenue des récidives

et l'apparition de nouvelles localisations de plaques d'athérome. Ce stade de prévention recouvre les actes et les interventions destinés à agir dès l'apparition de la maladie dans le but de s'opposer à son évolution. Le contrôle des facteurs de risque est essentiel dans ce stade de prévention. En résumé, le dépistage, le diagnostic et le traitement médicamenteux sont des éléments indispensables pour la prévention secondaire.

3. La prévention tertiaire :

La prévention tertiaire est mise en place pour des patients ayant un stade avancé de la maladie et traités en phase clinique aigue. Son principal objectif est de réduire les complications de la maladie notamment les invalidités, les récives et les rechutes consécutives à la maladie. Ce stade de la prévention comporte une triple dimension médicale, sociale et psychologique cherchant à favoriser la réadaptation du malade et atténuer l'impact de la maladie sur sa qualité de vie.

II. PRISE EN CHARGE DE DYSLIPIDEMIES :

Les troubles lipidiques impliquant des dérèglements du taux sérique de cholestérol, de triglycérides ou des deux sont fréquemment rencontrés dans la pratique clinique et ont souvent des implications sur le risque cardiovasculaire et la santé globale. Les progrès récents en matière de connaissances, de recommandations et d'options de traitement ont nécessité une approche actualisée de ces troubles. Les anciens schémas de classification ont perdu de leurs utilités et ont cédé la place à une approche basée sur la principale perturbation lipidique identifiée lors d'un bilan lipidique de routine comme point de départ pratique[93].

II-1 : Schéma général de prise en charge du patient dyslipidémique

La démarche thérapeutique pour la prise en charge des personnes dyslipidémiques comprend schématiquement la confirmation et l'identification de l'anomalie lipidique, ensuite une évaluation du risque cardiovasculaire est requise et enfin définir les objectifs thérapeutiques.

➤ Identification de l'anomalie lipidique :

L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) est recommandée dans les cas suivants :

- Chez les hommes âgés de plus de 40 ans,
- Chez les femmes de plus de 50 ans ou ménopausées,
- Présence des facteurs de risque associés à des antécédents familiaux,
- Dans les cas de prévention secondaire.

Au-delà de 80 ans, la réalisation d'un bilan lipidique de dépistage n'est pas justifiée.

Le bilan lipidique de routine comprend la mesure directe du cholestérol total (CT), des triglycérides (TG), du HDL-C et du LDL-C calculé par la formule de Friedwald : $LDL-C = CT - (TG/5)$ en mg/L ou $-(TG/2,2)$ en mmol/L.

En revanche cette estimation ne peut être appliquée que si les triglycérides sont inférieurs à 4 g/L. En cas de triglycérides supérieurs à 4 g/L, une mesure directe des taux de LDL-c est recommandée. Par ailleurs, un calcul du taux de non-HDL-C qui reflète le taux de cholestérol contenu dans les lipoprotéines riches en ApoB peut aussi être réalisé comme alternative au calcul du taux de LDL-c.

Dans la majorité des cas, les taux de LDL-C, non-HDL-C et ApoB sont très corrélés et procurent une même information pour l'estimation du risque cardiovasculaire.

Les nouvelles recommandations ont admis que dans le cadre d'un dépistage, un bilan non à jeun est tout aussi pertinent qu'un bilan fait après 12 heures de jeûne, avec toutefois l'obligation d'un bilan à jeun pour les patients diabétiques ou hypertriglycéridémiques[94], [95].

➤ **Évaluation du risque cardiovasculaire :**

Plus le risque cardiovasculaire est élevé, plus la prise en charge des différents facteurs de risque CV doit être agressive. De ce fait, une évaluation du risque cardiovasculaire en prévention primaire est recommandée. Cette évaluation est réalisée à l'aide de l'outil SCORE (Systematic Coronary Risk

Estimation). Ce dernier a été mis au point à partir d'une large cohorte de patients européens. Il peut être calibré pour chaque pays en fonction de la prévalence locale de la mortalité cardiovasculaire. Il permet d'estimer la mortalité CV à 10 ans, en fonction de paramètres simples notamment l'âge, le sexe, la concentration du cholestérol total, le tabagisme et la pression artérielle. Cependant, il est préférable d'utiliser la version interactive de SCORE qui permet d'affiner l'évaluation du risque cardiovasculaire en fonction du taux de HDL-C. Il est à noter que cet outil possède des limites et n'est pas adapté en cas de prévention secondaire, de diabète, d'insuffisance rénale chronique modérée à sévère, d'hypertension artérielle sévère et d'hypercholestérolémie familiale.

En outre, l'imagerie a pris beaucoup d'importance dans les recommandations récentes. Un score calcique coronaire (CAC) élevé ou la présence de plaque d'athérome à l'écho-Doppler sur les artères carotidiennes ou fémorales. Un CAC élevé est le facteur d'imagerie qui a la meilleur valeur pronostic. De plus, il est validé pour évaluer le risque CV à 5 ou 10 ans, en cas de situations particulières comme l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote[94], [96].

Faible	Score < 1 %
Modéré	1 % ≤ Score < 5 % Diabète de type 1 ou 2, patient de moins de 40 ans sans facteur de risque cardiovasculaire ni atteinte d'organe cible.
Élevé	5 % ≤ Score < 10 % -Diabète de type 1 ou 2 : • patient de moins de 40 ans, avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire ou atteinte d'organe cible. • âge supérieur ou égal à 40 ans, sans facteur de risque cardiovasculaire ni atteinte d'organe cible. -Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée. -Tension artérielle ≥ 180/110 mmHg.
Très élevé	Score ≥ 10 % -Diabète de type 1 ou 2, âge supérieur ou égal à 40 ans, avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire ou atteinte d'organe cible -Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère. -Maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire).

Tableau VI : Niveaux de risque cardiovasculaire selon l'outil Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE)[97].

➤ Objectifs et stratégies thérapeutiques :

La stratégie thérapeutique varie en fonction du risque cardiovasculaire global et de la concentration en LDL-C, avec globalement une intervention de première intention qui consiste en une modification du mode de vie par la mise en place de certaines mesures hygiéno-diététiques lorsque le risque est faible ou modéré. Ces mesures seront associées à un traitement hypolipémiant pour les

patients à risque élevé et très élevé. Dans le cas où l'objectif n'est pas atteint après trois mois d'une intervention de première intention bien suivie par le patient, une intervention de deuxième intention est initiée par l'instauration ou l'intensification d'un traitement hypolipémiant selon le niveau de risque cardiovasculaire. Dans tous les cas, le seuil d'intervention thérapeutique sera égal à l'objectif thérapeutique[95], [97].

Niveau de risque cardiovasculaire	Objectif de LDL-C	Intervention de 1 ^{ère} intention	Intervention de 2 ^{ème} intention
Faible	< 1,16 g/L	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + ttt hypolipémiant
Modéré	< 1 g/L		
Élevé	< 0,7 g/L	Modification du mode de vie + ttt hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du ttt hypolipémiant
Très élevé	< 0,55 g/L		

Tableau VII : Objectifs de LDL-C et interventions en fonction du niveau de risque cardiovasculaire[94].

II-2 : Prise en charge hygiéno-diététique :

Les mesures hygiéno-diététiques sont nombreuses et il existe une variabilité interindividuelle dans la réponse sur les taux de LDL-c du régime alimentaire. Pour cela, ces mesures doivent être personnalisées pour chaque patient selon le type de dyslipidémies, et en fonction des préférences et du contexte culturel et socioéconomique de chaque patient.

Un traitement diététique adapté et bien conduit, associé à la pratique d'exercices physiques réguliers, le contrôle du poids et la limitation de la consommation de l'alcool peut permettre d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux dans de nombreux cas[98].

II.2.1 Recommandation diététiques :

➤ Bases nutritionnelles chez le dyslipidémique :

Les recommandations nutritionnelles pour les patients dyslipidémiques sont simples et comprennent des conseils visant à diminuer le taux de CT et de LDL-C. Ils se basent sur un régime alimentaire pauvre en acides gras saturés et acides gras trans et riche en acide gras insaturés, source d'acides gras Oméga 3, Oméga 6 et Oméga 9, pauvre en cholestérol et comportant des aliments riches en fibres et en phytostérols.

- Acides gras saturés (AGS) :**

Les AGS sont responsables de l'élévation du LDL-C. Ces graisses sont d'origine animale, présentent dans les viandes grasses, la charcuterie, le fromage et le beurre. Leur apport journalier devrait représenter moins de 10 % de l'apport énergétique total. Par ailleurs, des recommandations récentes suggèrent leur remplacement partiel par des graisses mono et polyinsaturées ayant même la capacité de réduire l'incidence des événements cardiovasculaires.

- **Acides gras trans :**

Il est recommandé de limiter l'apport journalier des acides gras trans à < 1 % de l'apport énergétique total étant donné qu'ils augmentent le LDL-C et diminuent le HDL-C.

- **Acides gras insaturés :**

On distinguera les acides gras mono-insaturés (huiles d'olive et de colza surtout) qui ont un effet bénéfique sur le risque cardiovasculaire et sur le taux de LDL-C. Ils diminueraient aussi les TG et augmenteraient le HDL-C à court terme. Une consommation de 10 à 15 % de l'apport énergétique total est recommandée.

Pour les AG polyinsaturés, l'acide alpha-linolénique (ALA, oméga 3) devrait représenter 2,5-10 % de l'apport énergétique total, du fait de leur capacité à baisser les VLDL. Une baisse qui est à l'origine d'une diminution du taux de TG. Les sources principales d'Oméga 3 sont les huiles végétales et le poisson gras[99].

- **Limitation du cholestérol alimentaire :**

L'influence du cholestérol alimentaire varie selon les sujets. En effet, il existe chez les patients hypercholestérolémiques une relation entre la consommation alimentaire en cholestérol et la concentration sanguine en cholestérol. Cependant, quantitativement, le cholestérol alimentaire représente une très faible proportion du CT de l'organisme. L'apport en cholestérol alimentaire ne doit pas dépasser les alentours de 300 mg/j. Pour cela, il est nécessaire de surveiller la consommation des aliments riches en cholestérol, particulièrement les jaunes d'œuf, le beurre et les abats qui contiennent 150 à 2 000 mg de cholestérol pour 100 g. Néanmoins, concernant les lipides, la priorité reste la diminution des graisses saturées[100].

- **Fibres et glucides alimentaires :**

Les fruits et légumes sont des sources importantes de vitamines et de fibres alimentaires qui diminuent l'index glycémique. De plus, l'apport en fibres alimentaires telles que le son d'avoine et le soja, à des quantités de l'ordre de 20 à 50 g/j, peut optimiser le profil lipidique. Néanmoins, la consommation de fruits doit être contrôlée en cas d'hypertriglycémie, du fait de l'effet stimulant du fructose sur la synthèse des TG.

Pour l'apport glucidique, les recommandations rappellent qu'il doit compenser le déficit calorique lié à la restriction lipidique. Il doit représenter 50-55% de la ration calorique totale. En revanche, des apports glucidiques élevés dépassants les 55% de l'apport énergétique total peuvent être à l'origine d'une hypertriglycémie ainsi qu'une diminution de HDL-C[100] [101].

➤ **Traitement diététique de l'hypercholestérolémie :**

Quelle que soit l'origine de l'hypercholestérolémie, la limitation de l'apport en AG saturés à l'aide d'un régime alimentaire adéquat est indispensable. De ce fait, il est conseillé pour les patients présentant une hypercholestérolémie de :

- Limiter l'apport en AG saturés au profit des AG mono ou polyinsaturés en remplaçant le beurre par les huiles végétales (mono- et polyinsaturées essentielles) ou par des produits riches en stérols végétaux.
- Privilégier la consommation du poisson par rapport à celle de la viande et éviter la charcuterie.

- Eviter la consommation des produits laitiers qui contiennent beaucoup de graisse, sans créer une hypocalcémie.
- La consommation de l'alcool ne doit pas dépasser les 30g par jour.
- Une alimentation riche en fibres, la correction d'une surcharge pondérale ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) et la pratique d'une activité physique minimale régulière sont fortement conseillées[101].

➤ **Traitement diététique de l'hypertriglycéridémie :**

L'hypertriglycéridémie est fréquemment associée à un syndrome métabolique ou une consommation excessive de l'alcool.

Syndrome métabolique : Il est défini par la survenue d'un groupe de facteurs de risque métaboliques chez un sujet. Ces facteurs de risque sont associés à une sédentarité croissante au sein de la population générale et une épidémie d'obésité et de diabète. Le syndrome métabolique est un facteur de risque majeur du développement d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.

Selon la National Education Cholesterol Program (NCEP) le syndrome métabolique est défini par la présence d'au moins trois des critères suivants :

- Un tour de taille supérieure à 88 cm chez la femme et supérieur à 102 cm chez l'homme.
- Concentration de HDL-cholestérol $< 1,04 \text{ mmol/L}$ ($0,40 \text{ g/L}$) chez l'homme et $< 1,29 \text{ mmol/L}$ ($0,50 \text{ g/L}$) chez la femme.
- Concentration de TG $\geq 1,96 \text{ mmol/L}$ ($1,50 \text{ g/L}$)
- Glycémie à jeun $\geq 1.10 \text{ g/l}$.
- PA systolique/diastolique $\geq 130/85 \text{ mm/Hg}$.

L'OMS, quant à elle, prend également en considération un critère supplémentaire, qui est la microalbuminurie (20µg/min soit 28.80mg/24h).

La prise en charge diététique de l'hypertriglycémie est similaire aux grandes lignes de la PEC diététique de l'hypercholestérolémie. Toutefois, il est nécessaire d'insister sur quelques points spécifiques :

- Suppression de l'alcool.
- Limitation nette des glucides.
- Suppression des sucres dites rapides.
- Restriction calorique en cas de surcharge pondérale.

Consommation excessive d'alcool : La consommation d'alcool est corrélée à l'augmentation des triglycérides sanguins, par contre la sensibilité interindividuelle à l'alcool est variable. Une épreuve d'abstinence de boissons alcoolisées est un outil de diagnostic de l'hypertriglycémie alcoolodépendante. En effet, si cette épreuve conduit à une nette diminution des concentrations des TG, une hypertriglycémie alcoolodépendante est fortement suggérée. Le traitement repose alors sur une abstinence totale de l'alcool[100].

II.2.2 Activité physique :

La sédentarité est définie par l'inactivité physique. Selon l'OMS, 60 à 85 % de la population mondiale a un mode de vie sédentaire, ce dernier est lié à deux millions de morts par an. Il représente donc un vrai problème de santé publique.

De nombreuses études ont montré le bénéfice individuel d'une activité physique régulière, permettant de diminuer la mortalité de 10 %, notamment la mortalité cardiovasculaire[102].

Par ailleurs, des études ont montré que l'activité physique est bénéfique pour améliorer le bilan lipidique, principalement l'amélioration des taux de HDL et de triglycérides. Cependant, selon ces études, il est plus difficile d'influencer positivement le taux de LDL par l'activité physique car il n'y a souvent aucun changement des taux de LDL, même après un entraînement d'environ un an.

En effet, une réduction du taux de triglycérides est observée après seulement deux semaines d'entraînement cardio, surtout chez les sujets qui ont un taux de TG anormalement élevé (> 2.0 mmol/L) et qui sont sédentaires. Une réduction d'environ 25 % du taux de triglycérides peut être acquis chez ces sujets. Pour le HDL, des améliorations peuvent être observées après 3 mois d'entraînement aérobie modéré, en particulier chez les sujets sédentaires et qui ont un taux de HDL particulièrement bas (< 1.0 mmol/L). Chez ces personnes, l'exercice régulier peut aboutir à une augmentation d'environ 10 % du taux de HDL. Bien qu'un entraînement seul permette d'augmenter le taux de HDL et de réduire le taux de triglycérides, un entraînement accompagné d'une perte de poids est associé à des résultats encore plus marqués.

En résumé, les bienfaits de l'activité physique sur le bilan lipidique apparaissent en quelques mois. En revanche, ces bénéfices disparaissent rapidement lorsque l'entraînement est cessé. Il est donc nécessaire de maintenir une pratique régulière d'activité physique[103].

II.2.3 Sevrage tabagique :

Le tabagisme, largement connu pour ses effets néfastes et mortels, (6 millions de décès par an dans le monde) est considéré comme l'une des principales causes de maladies cardiovasculaires (MCV), en particulier les maladies coronariennes délétères dont la dyslipidémie.

Il est important à noter que, le tabagisme augmente les niveaux d'acides gras libres dans le plasma par une lipolyse accrue entraînant ainsi une résistance à l'insuline et l'accumulation de graisse centrale. De plus, le tabagisme nuit au transport inverse du cholestérol[104], [105].

Selon une méta-analyse, les concentrations de cholestérol total, de triglycérides, de VLDL-C et de LDL-C sont respectivement supérieures de 3 %, 9,1 %, 10,4 % et 1,7 %, et la concentration de HDL-C est inférieure de 5,7 % chez les fumeurs que chez les non-fumeurs[106].

Après sevrage tabagique, le taux sanguin de HDL-C est significativement augmenté.

Le sevrage tabagique est donc d'une importance capitale pour la prévention des maladies coronariennes. En prévention primaire, il doit être initié le plus tôt possible, cela permettra aux sujets jeunes ; chez qui on retrouve généralement le seul facteur de risque est le tabagisme, d'éviter les accidents cardiovasculaires. En résumé, plus le sevrage tabagique est initié tôt, plus les bénéfices cardiovasculaires sont importants. Toutefois, même si l'arrêt tardif n'atteint pas à proprement parler le statut de sujet non-fumeur, il y a toujours des bénéfices à arrêter quel que soit l'âge.

Quant à la prévention secondaire, l'arrêt du tabac est bénéfique à tous les stades de la maladie coronaire. Il participe avec un grand pourcentage à la réduction significative de la morbidité et de la mortalité des patients souffrants de maladies cardiovasculaires.

A cause de ces résultats, lorsque les cigarettes électroniques ont été introduites, de nombreux fumeurs les ont utilisées afin d'arrêter de fumer. Cependant, en raison de la forte dépendance aux cigarettes, peu de personnes parviennent à passer des cigarettes classiques aux cigarettes électroniques, et beaucoup finissent par utiliser les deux types de cigarettes. Les personnes qui fument à la fois des cigarettes électroniques et des cigarettes classiques sont appelées (double fumeurs). Ces derniers, selon une étude récente, avaient un risque plus élevé de développer une dyslipidémie par rapport aux non-fumeurs. Les résultats de cette étude pourraient être utilisés pour informer les fumeurs doubles d'arrêter de fumer entièrement, ou au moins l'un ou l'autre type de cigarette, et les fumeurs uniques de cigarettes conventionnelles de ne jamais essayer d'utiliser les cigarettes électroniques comme outils de sevrage tabagique, grâce à sa description détaillée et à son association avec les comportements tabagiques et les niveaux de cholestérol total, de cholestérol HDL, de cholestérol LDL et de triglycérides[107].

En outre, il est nécessaire de rappeler que le tabagisme passif contribue également à l'augmentation du risque de MCV. Il est donc fortement conseillé de s'éloigner de toute source de tabac, procéder à un arrêt du tabac complet et surtout inciter à l'exercice physique régulier.

II-3- Prise en charge médicamenteuse :

La prise en charge du patient dyslipidémique comprend des mesures hygiéno-diététiques, à mettre en œuvre pendant au moins 3 mois, avant d'envisager un traitement hypolipémiant. En effet, lorsque l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après un régime conduit et bien adapté de 3 mois, un traitement médicamenteux s'impose[108].

Les recommandations du traitement hypolipémiant reposent sur la notion de réduction dose-dépendante du risque cardiovasculaire avec la baisse du taux de LDL-C. Ce bénéfice n'est pas limité aux statines. L'association d'autres hypolipémiants peut être envisagée du fait de la variabilité interindividuelle dans la réponse sur les taux de LDL-c du régime alimentaire et des traitements hypolipémiants. La prise en charge doit donc être personnalisée[94].

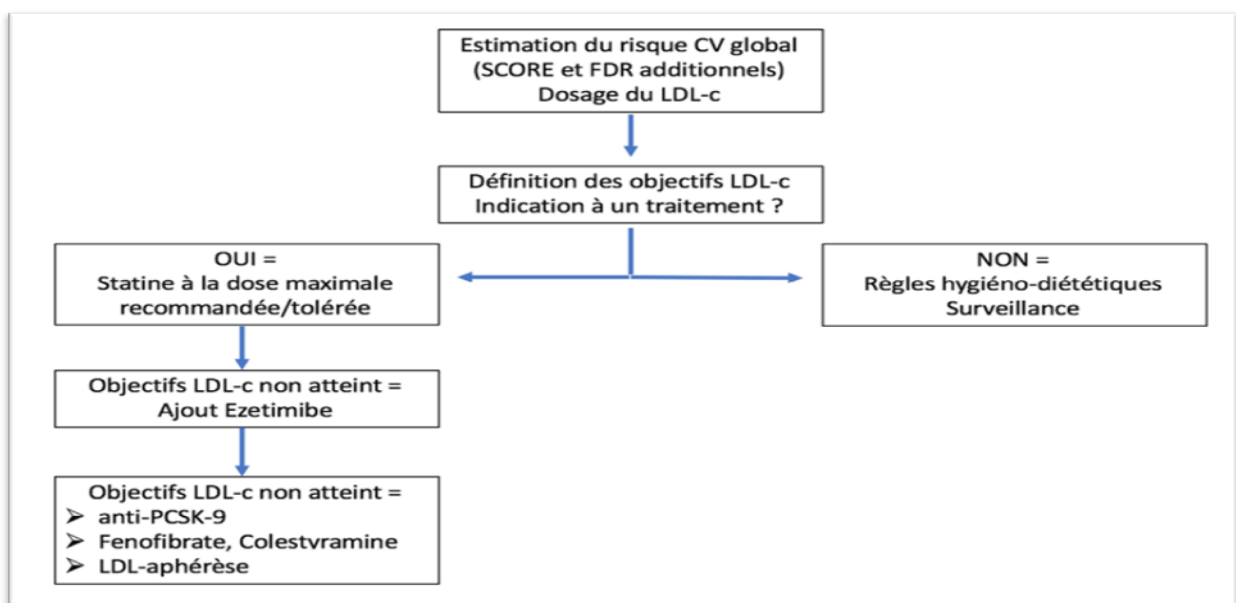


Figure 21 : Algorithme de prise en charge thérapeutique de l'hypercholestérolémie[94].

Les hypolipémians sont des médicaments ayant la propriété de diminuer les concentrations sanguines du CT, du LDL-C et/ou des TG et d'augmenter la concentration du HDL-cholestérol dans des proportions variables selon les classes thérapeutiques.

Classe	LDL-cholestérol	HDL-cholestérol	Triglycérides
Statines	↘ de 25-60%	↗ de 5-12%	↘ de 15-30%
Fibrates	↘ de 6-20%	↗ de 15-33%	↘ de 35-53%
Résines échangeuses d'ions	↘ de 15-30%	à faible ↗	_____
Inhibiteur de l'absorption du cholestérol	↘ de 17%	_____	_____
Acide nicotinique	↘ de 10-25%	↗ de 15-35%	↘ de 25-30%
Acides gras oméga 3	↗ de 4-49%	↗ de 5-9%	↘ de 23-45%

Tableau VIII : Impact des médicaments sur les paramètres lipidiques sériques[109].

➤ **Statines :**

C'est la classe qui a été la plus étudiée et il s'agit du traitement médicamenteux de première intention qui a le mieux démontré son efficacité en termes d'amélioration du pronostic coronarien ou cérébrovasculaire et de réduction de la morbi-mortalité CV.

•Mécanisme d'action :

Les statines agissent en diminuant le contenu cellulaire en cholestérol en inhibant sélectivement l'enzyme HMG-CoA réductase. Une enzyme qui intervient dans l'étape limitante de la synthèse cellulaire de Cholestérol.

Cette inhibition entraîne une augmentation de l'expression des récepteurs LDL (LDL-R) dans les membranes des cellules hépatiques augmentant ainsi leur catabolisme et améliorant la clairance des particules des LDL-C circulant dans le sang[110].

L'effet des statines varie en fonction du type de la molécule et de sa posologie, mais en moyenne les statines peuvent faire baisser de 20 à 50% la concentration de cholestérol total, de 30–50 % la concentration du LDL-cholestérol, de 10–20 % la concentration des triglycérides et de façon marginale, ils augmentent la Lp(a).

Les statines ont des effets pléiotropiques (ils se manifestent indépendamment de leur principal site d'action) anti-inflammatoires et antioxydants qui pourraient également participer à leur efficacité[94].

•Indications :

Les indications courantes pour l'utilisation des statines comprennent le :

- Traitement des hypercholestérolémies isolées ou associées à une hypertriglycéridémie en complément d'un régime sain et adapté.
- Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes, principalement par l'Atorvastatine, la Rosuvastatine et la Simvastatine.

En outre, des études ont montré l'efficacité des statines sur la réduction de la morbi-mortalité coronaire et du risque d'accident vasculaire cérébral.

Aujourd'hui, l'Atorvastatine, la Fluvastatine, la Pravastatine et la Simvastatine sont indiquées dans la prévention primaire des maladies cardiaques chez les patients à haut risque cardiaque et en prévention secondaire chez les patients qui ont déjà eu un AVC ou une maladie cardiaque[101].

●**Effets indésirables :**

Bien que les statines soient généralement bien tolérées, elles peuvent causer des effets indésirables dont le plus fréquemment rapportées sont les altérations des tests hépatiques et les douleurs musculaires. Ils sont généralement dose-dépendants et peuvent être favorisés par des prédispositions génétiques, des interactions médicamenteuses, et/ou des maladies associées.

Les plaintes musculaires sont, sans doute, plus fréquentes (7 à 25 %) et comprennent myalgies et myopathies caractérisées par une augmentation des enzymes musculaires, comme la créatine kinase. Dans le cas où le taux de créatine phosphokinase est plus de 5 fois la limite supérieure de la normale, le traitement doit être interrompu.

Concernant l'altération des tests hépatiques, les statines peuvent être à l'origine d'une augmentation des enzymes hépatiques, comme la transaminase alanine (ALT) et la transaminase aspartate (AST). Il est recommandé de ne pas initier une thérapie par statine ou d'interrompre un traitement en cours si la concentration des transaminases est supérieur à trois fois le taux normal[111].

•Précautions d'emploi :

Une surveillance hépatique du traitement est recommandée. Elle comprend une surveillance régulière des transaminases effectuée dans les 3 premiers mois du traitement puis à intervalles plus rapprochés en cas d'élévation. Le traitement est arrêté dans le cas où la concentration en des aspartate aminotransférases (ASAT) et des alanine aminotransférases (ALAT) est supérieure à 3 fois le taux normal.

Concernant les risques musculaires, la pratique d'un dosage initiale systématique des créatines phosphokinase (CPK) dans la population générale n'est pas recommandée. En revanche le dosage des CPK est indispensable dans les situations à risque suivantes :

- Antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique.
- Antécédents personnels d'effet indésirable musculaire avec une statine ou un fibraté.
- En cas d'insuffisance rénale ou d'hypothyroïdie.
- Patient de plus de 70 ans.
- La survenue de tout symptôme musculaire inexpliqué en cours du traitement.

Enfin, la surveillance systématique des CPK n'a pas d'intérêt en l'absence de signes cliniques[109].

•Contre-indications :

Les contres indications des statines comprennent :

- Une insuffisance hépatique aigue, une affection hépatique évolutive et une augmentation prolongée des transaminases sériques.
- Une surveillance particulière pour les sujets présentant des antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques, une insuffisance rénale ou une hypothyroïdie
- Grossesse et allaitement : bien que la Simvastatine ne semble pas augmenter l'effet tératogène lorsqu'elle a été prise par des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont contre-indiqués au cours de la grossesse. De même, pour les femmes allaitantes du fait que certaines statines sont excrétées dans le lait[112].

•Interactions médicamenteuses :

Toutes les statines actuellement disponibles, à l'exception de la Pravastatine, de la Rosuvastatine et de la Pitavastatine, subissent un métabolisme hépatique majeur via les CYP. Ces isoenzymes sont principalement exprimées dans le foie et l'intestin. Les isoenzymes CYP3A4 sont les plus abondantes, mais d'autres isoenzymes tels que le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, et le CYP2D6 sont fréquemment impliqués dans le métabolisme des statines. Pour cela, il existe un risque de rhabdomyolyse en cas d'administration concomitante avec des puissants inhibiteurs de ces isoenzymes notamment les antifongiques azolés (Itraconazole, Kétoconazole), inhibiteurs de protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et Macrolides (érythromycine, Clarithromycine, Télithromycine).

Le risque de rhabdomyolyse et d'atteinte musculaire est également accru lors d'association avec des fibrates, l'Acide nicotinique, l'Amiodarone ou le Vérapamil.

En outre, il existe une majoration du risque hémorragique, en cas d'association aux anticoagulants oraux, imposant ainsi un contrôle régulier de l'INR (International Normalized Ratio) et une éventuelle adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral[112], [113].

➤ **Fibrates :**

C'est un groupe de médicaments qui ont la capacité de réduire la synthèse hépatique des VLDL assurant le transport plasmatique des triglycérides, ils augmentent aussi la production des HDL-C et réduisent la production de LDL. Ils sont représentés par Bézafibrate, Ciprofibrate, Fénofibrate et Gemfibrozil.

●**Mécanisme d'action :**

Les fibrates agissent par une combinaison des mécanismes suivants :

- Ils diminuent la disponibilité des substrats permettant la synthèse des TG dans le foie.
- Ils inversent le mouvement du cholestérol, stimulent l'absorption cellulaire des AG et modulent l'interaction entre le ligand et le récepteur des LDL. Les fibrates stimulent la sécrétion des récepteurs intervenants dans la clairance des LDL, favorisant ainsi cette dernière. Ce catabolisme se produit à un taux supérieur de 20 % par rapport à un patient non traité. Cette action se traduit par une diminution globale des VLDL.

- Les fibrates, via l'activation de la lipoprotéine lipase (LPL), réduisent les LDL de faible densité, une fraction des LDL qui produit le maximum de produits de peroxydation. Les fibrates augmentent cette lipolyse médiée par la LPL via l'activation des facteurs de transcription des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR).

En outre, les fibrates augmentent la production d'Apo-AI et d'Apo-AII dans le foie, augmentant ainsi les taux de lipoprotéines de haute densité (HDL)[114], [115].

L'impact clinique des fibrates sur les lipides varient en fonction de la classe des fibrates et des taux de lipides de base, mais on estime généralement :

- Une réduction de 50% du taux de TG.
- Une réduction de $\leq 20\%$ du taux de LDL-C.
- une augmentation de $\leq 20\%$ du taux de HDL-C[113].

●Indications :

Les statines contribuent à réduire les taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL), mais n'ont pas beaucoup d'effets sur les taux de triglycérides sériques ou de HDL, d'où la nécessité d'utiliser des fibrates. Ces derniers sont indiqués chez les adultes présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte (types IIa et IIb), ainsi que dans le traitement des hypertriglycéridémies pures (types IV et V) en association avec un régime adapté et assidu[116].

•Effets indésirables :

Il est possible d'observer une augmentation des transaminases, surtout à l'initiation du traitement avec un fibrate. L'arrêt du traitement n'est nécessaire qu'en cas de persistance ou de concentrations égalant ou dépassant le triple de la norme. En plus de l'augmentation des transaminases, une augmentation des gamma-glutamyl transpeptidases (g-GT) peut être également observée en cas d'association d'une stéatose hépatique à une hypertriglycémie.

De plus, on peut observer une élévation des enzymes musculaires et des accidents de rhabdomyolyse, en cas d'utilisation de doses élevées, association avec des statines ou en cas d'hypothyroïdie.

Enfin, on peut avoir une majoration du risque hémorragique liée à l'association des statines avec des anticoagulants[109].

•Précautions d'emploi :

Généralement les fibrates ne nécessitent pas de surveillance de routine, à l'exception des cas suivants :

- Lorsqu'ils sont simultanément administrés avec les statines, le risque de myopathie est augmenté. De ce fait, il est recommandé de surveiller les taux sériques de CPK, en particulier chez les patients atteints de diabète, d'hypothyroïdie ou d'insuffisance rénale.
- La surveillance des tests de la fonction rénale chez les patients présentant un dérèglement préexistant de la fonction rénale.
- Des examens de la vésicule biliaire doivent être effectués chez les patients ayant une maladie préexistante de la vésicule biliaire ou en cas de suspicion de cholélithiase.

- Afin d'éviter des complications hémorragiques ; en cas d'administration concomitante d'anticoagulants coumariniques ; il est recommandé de surveiller les taux de PT/INR au moins trois fois par semaine.
- Surveiller les transaminases sériques car les fibrates peuvent parfois élever ces taux[116].

•**Contre-indications :**

Les contre-indications à l'utilisation d'un traitement par fibrates sont les suivantes :

- Une hypersensibilité connue à la classe des fibrates.
- En cas d'insuffisance hépatique, car il a été démontré que les fibrates sont hépatotoxiques en cas d'états inflammatoires hépatiques préexistants.
- En cas de dysfonctionnement rénal sévère sauf Bézafibrate et Gemfibrozil.
- En cas de maladie active de la vésicule biliaire, car les fibrates entraînent une régulation négative de la production d'acide biliaire médiée par PPAR-Alpha, qui est à l'origine d'une tendance accrue à la formation de calculs biliaires.
- En cas d'antécédent de photosensibilisation ou de photoallergie au Fénofibrate ou à d'autres substances de structure apparentée comme le Kétoprofène[116], [117].

• **Interactions médicamenteuses :**

Il existe des interactions médicamenteuses potentielles lors de la prise de fibrates avec d'autres médicaments :

- Avec les antivitamines K, à cause de la forte fixation des fibrates aux protéines plasmatiques, et donc un risque de déplacement des AVK vis-à-vis des protéines plasmatiques et augmentation de leur effet anticoagulant induisant ainsi une majoration du risque hémorragique.
- L'association des fibrates entre eux ou avec les statines qui est à l'origine d'une augmentation de la toxicité musculaire et hépatique.
- Avec les antidiabétiques oraux, en particulier l'association Répaglinide-Gemfibrozil. Cette association augmente la sensibilité à l'insuline provoquant ainsi une hypoglycémie sévère.

➤ **Résines échangeuses d'ions :**

Ce sont les premières molécules hypocholestérolémiantes étudiées. Elles ont aidé à prouver qu'une diminution du taux de LDL-C est associée à une réduction du risque de maladies cardiovasculaires athéromateuses. Elles sont principalement représentées par la cholestyramine.

• **Mécanisme d'action :**

Les acides biliaires sont synthétisés au niveau du foie à partir du cholestérol et sont libérés dans la lumière intestinale. Par absorption active, la plupart de ces acides biliaires libérés retournent au foie à partir de l'iléon terminal. En se fixant aux acides biliaires au niveau de la lumière intestinale, les résines échangeuses d'ions diminuent leur absorption intestinale et augmentent leur élimination fécale, interrompant ainsi le cycle entéro-hépatique. Ceci

provoque une stimulation des récepteurs hépatiques des LDL dans le but de répondre au besoin du foie en cholestérol pour la synthèse des acides biliaires, ce qui entraîne une diminution des LDL circulants.

Ces résines peuvent entraîner une diminution de 18 à 25% de la concentration de LDL-C. Par contre les TG peuvent augmenter chez certains patients prédisposés[113].

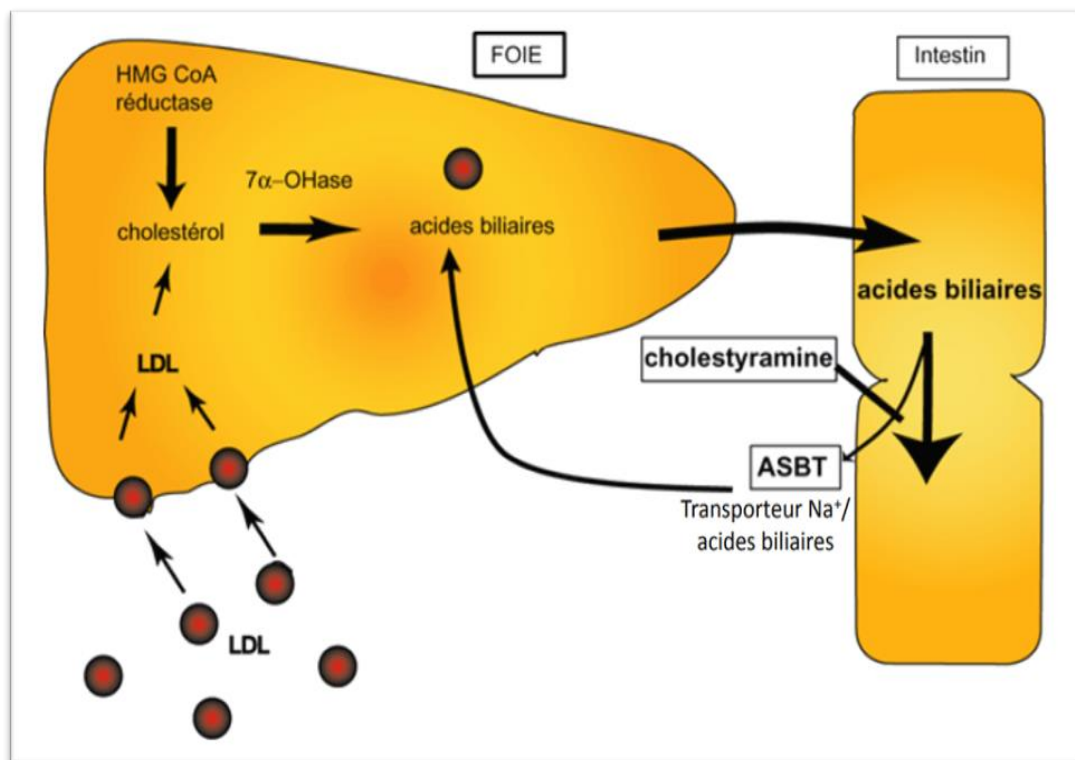


Figure 22 : Mécanisme d'action de la cholestyramine[118].

- **Indications :**

Les indications de la cholestyramine sont l'hypercholestérolémie essentielle (type II) et lors de l'apparition de prurits des cholestases intra et extra-hépatiques incomplètes[109].

- **Effets indésirables :**

Les effets indésirables les plus couramment rapportés associés à l'utilisation de la cholestyramine sont généralement gastro-intestinaux, le plus souvent une constipation, des flatulences, dyspepsie et nausées. La cholestyramine entraîne également une réduction de l'absorption des vitamines liposolubles. De plus, elle peut augmenter les taux de TG circulants chez certains patients.

- **Précautions d'emploi :**

Il y a plusieurs précautions à prendre lors de l'utilisation de la cholestyramine :

- Une installation progressive du traitement est recommandée, en particulier chez les sujets âgés.
- Elle doit être administrée à distance des médicaments car elle peut retarder ou réduire l'absorption de médicaments oraux concomitants. De plus, elle peut interférer avec la pharmacocinétique des médicaments qui subissent une circulation entéro-hépatique.
- Afin d'éviter de compromettre l'absorption des vitamines alimentaires liposolubles (A, D, K, E), une prise en dehors des repas, au moins 1 heure avant ou 2 heures après, est recommandée.

- Lorsque la résine de cholestyramine est administrée pendant de longues périodes, une supplémentation concomitante avec des formes miscibles dans l'eau (ou parentérales) de vitamines liposolubles doit être envisagée[119].

- **Contre-indications :**

La cholestyramine ne doit pas être prescrite en cas :

- D'hypertriglycérémies endogènes et ne doit être prescrite qu'avec prudence en cas d'élévations combinées du cholestérol et des triglycérides.
- D'insuffisance hépatique et particulièrement chez les patients atteints d'une obstruction biliaire complète où la bile n'est pas sécrétée dans l'intestin.
- Chez les personnes qui ont montré une hypersensibilité à l'un de ses composants[101], [119].

- **Interactions médicamenteuses :**

La cholestyramine réduit l'effet de plusieurs médicaments en réduisant leur absorption intestinale, notamment :

- La Phénylbutazone, la Warfarine, les diurétiques thiazidiques (acides) ou le Propranolol (basiques), ainsi que la tétracycline, la pénicilline G, le phénobarbital, les préparations thyroïdiennes et thyroxiniques, les œstrogènes et les progestatifs et la digitaline.
- Les médicaments contenant des acides biliaires telles que l'acide ursodésoxycholique et à l'acide chénodésoxycholique.
- Les médicaments liposolubles tels que les vitamines A, D, E et K.
- Les médicaments qui subissent une circulation entéro-hépatique[119].

➤ **Inhibiteur de l'absorption du cholestérol :**

L'Ezetimibe est un inhibiteur de l'absorption intestinale, c'est le premier représentant de cette classe d'hypolipémiants. Il inhibe sélectivement l'absorption du cholestérol d'origine alimentaire et biliaire diminuant ainsi les LDL-C. Cette baisse est encore plus marquée lors de son association à une statine.

• **Mécanisme d'action :**

Les taux plasmatiques de cholestérol fluctuants proviennent de deux sources principales :

- La production de cholestérol dans le foie et les tissus périphériques.
- L'absorption du cholestérol alimentaire et biliaire dans le tractus gastro-intestinal.

L'Ezétimibe agit par inhibition de la captation intestinale du cholestérol alimentaire et biliaire en bloquant sélectivement la protéine 1 de type Niemann-Pick C1 (NPC1L1) dans la bordure en brosse du jéjunum. Par le biais de cette inhibition, l'ézétimibe réduit l'entrée du cholestérol dans les entérocytes et les hépatocytes. En réponse à la réduction de l'apport en cholestérol, le foie réagit en stimulant les récepteurs hépatiques de LDL, entraînant ainsi une augmentation de la clairance du LDL dans le sang.

Une méta-analyse a montré qu'une monothérapie avec de l'ézétimibe 10 mg par jour chez des sujets hypercholestérolémiques pendant au moins 12 semaines a été associée à une réduction significative de 18,5 % du LDL-C, une réduction significative de 8 % du taux de triglycérides, une réduction de 13 % du cholestérol total et une augmentation significative de 3 % du taux de HDL-C. Les essais de thérapie combinée par l'ézétimibe et la statine ont démontré une plus grande efficacité en termes de réduction du LDL-C que la monothérapie avec l'ézétimibe ou la statine seule[120].

- **Indications :**

L'ézétimibe est indiqué :

- Dans l'hyperlipidémie primaire :
 - ✓ En monothérapie : l'ézétimibe est indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire, si les statines sont inappropriées ou mal tolérées, pour réduire des taux élevés de cholestérol total, de LDL-C, d'Apo lipoprotéine B (Apo B) et de cholestérol à lipoprotéines de non-haute densité (non-HDL-C) chez les patients atteints d'hyperlipidémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale).
 - ✓ En association avec les statines : Indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire pour la réduction des taux élevés de cholestérol total, de LDL-C, d'Apo B et de cholestérol non HDL chez les patients atteints d'hyperlipidémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale).
 - ✓ En association avec le fénofibrate : indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire pour la réduction des taux élevés de CT, de LDL-C, d'Apo B et de cholestérol non-HDL chez les patients adultes présentant une hyperlipidémie mixte.
- Dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote : l'ézétimibe est indiqué en appoint du régime, en association à une statine.
- Dans la sitostérolémie homozygote : L'ézétimibe est indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire pour la réduction des taux élevés de sitostérol et de campestérol chez les patients atteints de sitostérolémie familiale homozygote[121].

•Effets indésirables :

L'ézétimibe peut présenter les effets indésirables suivants :

- Douleurs abdominales, diarrhée, constipation et flatulence.
- Céphalées et fatigue.
- Elévation des transaminases et des CPK.
- Des atteintes musculaires (myalgies et rhabdomyolyses).

Concernant l'association de l'ézétimibe avec les statines, la tolérance est globalement bonne et peut être comparable à celle d'une statine administrée isolément. Il a été démontré que l'ajout de l'ézétimibe n'entraîne pas d'augmentation significative des enzymes hépatiques plus que celle observée avec le traitement par statine seule. De même, l'ajout de l'ézétimibe au traitement par statine ne semble pas augmenter l'incidence des taux élevés de créatinine kinase au-delà de ce qui est noté avec le traitement par statine seule[120].

•Précautions d'emploi :

- En cas d'administration concomitante de l'ézétimibe avec une statine, il est recommandé de réaliser des tests hépatiques à l'initiation du traitement. Si une élévation des transaminases (≥ 3 x la limite supérieure de la normale) persiste, envisager l'arrêt de l'ézétimibe et/ou de la statine.
- En cas de diagnostique ou de suspicion d'une myopathie, l'ézétimibe et toute statine ou fibrate que le patient prend en concomitance doivent être immédiatement interrompus.
- La prise d'ézétimibe n'est pas recommandée chez les patients souffrants d'insuffisance hépatique[121].

•Contre-indications :

L'administration de l'ézétimibe est contre-indiquée dans les conditions suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, des réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, angioedème, rash et urticaire ont été rapportées avec les comprimés d'ézétimibe.
- L'administration concomitante de l'ézétimibe et les statines est contre-indiquée chez les patients présentant une maladie hépatique active ou des élévations persistantes inexplicables des taux de transaminases hépatiques.
- L'association de l'ézétimibe avec une statine chez une femme enceinte est contre indiquée en raison du danger potentiel pour le fœtus et de l'absence de bénéfice clinique connu de la poursuite du traitement pendant la grossesse[121].

•Interactions médicamenteuses :

- Fibrates : Cette association peut entraîner une lithiase ou une affection biliaire. L'administration simultanée de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente modérément les concentrations totales d'ézétimibe, respectivement d'environ 1,5 et 1,7 fois.
- Ciclosporine : La prudence est de mise lors de l'utilisation concomitante de l'ézétimibe et de la ciclosporine en raison d'une exposition accrue à l'ézétimibe et à la ciclosporine. Le degré d'augmentation de l'exposition à l'ézétimibe peut être plus important chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

- Anticoagulants : une augmentation du temps de prothrombine exprimé en INR a été rapportée chez des patients prenant de l'ézétimibe associé à la warfarine ou à la fluindione. Par ailleurs, si l'ézétimibe est ajouté à un anticoagulant coumarinique, le rapport international normalisé (INR) doit être surveillé de manière appropriée[122].

➤ **L'acide nicotinique :**

Des doses pharmacologiques d'acide nicotinique induisent une modification profonde des taux plasmatiques de divers lipides et lipoprotéines. La capacité de l'acide nicotinique à augmenter fortement la concentration plasmatique du cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL) a suscité ces dernières années un intérêt accru pour le potentiel pharmacologique de l'acide nicotinique. Il existe de plus en plus de preuves que l'acide nicotinique, seul ou en complément de médicaments hypocholestérolémiants LDL, peut réduire la progression de l'athérosclérose et diminuer le risque d'événements cardiovasculaires.

●**Mécanisme d'action :**

L'acide nicotinique a des sites d'action clés dans le foie et le tissu adipeux. Dans le foie, l'acide nicotinique agit par inhibition de la diacylglycérol acyltransférase-2 entraînant une diminution de la sécrétion des particules VLDL, ce qui se traduit également par une réduction des taux plasmatiques des deux types de particules IDL et LDL. En outre, l'acide nicotinique augmente principalement le taux de HDL-C et d'ApoA1 en stimulant la production d'ApoA1 dans le foie. L'acide nicotinique est le médicament le plus hyperHDLémiant. Toutefois son effet est modeste si l'hypoHDLémie est isolée, mais elle est plus marquée en cas d'hypertriglycéridémie associée[113].

•Indications :

L'acide nicotinique est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, en association à une statine chez les patients atteints d'une dyslipidémie mixte ou combinée caractérisée par des taux élevés de LDL-C et TG, et faibles en HDL-C. De plus, il est indiqué en cas d'hypercholestérolémie primaire lorsque le traitement par statine seule s'avère insuffisant. Si cette dernière est mal tolérée, l'acide nicotinique peut être utilisé en monothérapie[109].

•Effets indésirables :

- L'effet secondaire le plus fréquent de l'acide nicotinique est une vasodilatation cutanée appelée bouffées vasomotrices. Jusqu'à un tiers des patients traités par l'acide nicotinique arrêtent le traitement à cause de bouffées vasomotrices intolérables. Une dose de 50-100 mg d'acide nicotinique est suffisante pour provoquer des bouffées vasomotrices du visage et de la partie supérieure du corps. Des doses plus élevées (500-1000 mg) conduisent à une vasodilatation beaucoup plus forte affectant également le reste du corps. Ces bouffées vasomotrices sont principalement observées au début du traitement et correspondent à un flush qui dure de 30 à 90 minutes et est associé à un érythème intense, des picotements, des démangeaisons et une élévation de la température de la peau.
- L'administration orale d'acide nicotinique peut avoir des effets gastro-intestinaux, tels que brûlures d'estomac, indigestion, nausées, diarrhée ou douleurs d'estomac.

- D'autres effets indésirables peuvent survenir tels qu'une hyperglycémie, une hyperuricémie, une aggravation possible d'une angine de poitrine et une hypotension chez les patients sous vasodilatateurs.
- Occasionnellement, le traitement par l'acide nicotinique provoque des effets secondaires hépatiques ; le plus souvent lorsqu'il est administré sous une forme à libération prolongée ; notamment une hépatotoxicité accompagnée par une augmentation de l'activité des transaminases plasmatiques[123].

•Précautions d'emploi :

-Il est recommandé de réaliser des bilans biologiques hépatiques, incluant le dosage des transaminases (ASAT et ALAT), au cours du traitement et avant le traitement en cas d'antécédents et/ou de troubles hépatiques. En cas d'élévation des transaminases, en particulier si elles atteignent trois fois la limite supérieure de la normale, le traitement doit être interrompu.

-Afin d'éviter l'atténuation des bouffées vasomotrices, il est nécessaire de :

- ✓ Prévenir le patient de l'apparition possible de cet effet, le décrire et le rassurer sur son atténuation probable après environ 4 semaines.
- ✓ Une installation progressive du traitement. Commencer par des doses faibles puis augmenter progressivement par paliers de 15 jours à un mois.
- ✓ Prendre auparavant une collation pauvre en graisses.
- ✓ Prendre 325 mg d'aspirine 30 à 60 min avant la prise du médicament[124].

•Contre-indications :

L'acide nicotinique est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Une hypersensibilité connue à l'un des composants de ce médicament.
- Un dysfonctionnement hépatique important ou inexpliqué.
- Une hémorragie artérielle.
- Un ulcère gastroduodénal actif.
- Grossesse, allaitement.

•Interactions médicamenteuses :

-Traitement antihypertenseur : L'acide nicotinique peut potentialiser les effets des agents bloqueurs ganglionnaires et des médicaments vasoactifs entraînant une hypotension posturale.

-Association avec les statines : De rares cas de rhabdomyolyse ont été associés à l'administration concomitante de l'acide nicotinique et les statines. Les médecins qui envisagent un traitement combiné par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et de l'acide nicotinique doivent soigneusement peser les bénéfices et les risques potentiels et doivent surveiller attentivement les patients pour tout signe et symptôme de douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire, en particulier pendant les premiers mois du traitement.

- La consommation d'alcool ou de boissons chaudes pendant le traitement peut majorer les effets secondaires de bouffées vasomotrices et de prurit et doit être évitée au moment de l'ingestion du médicament[125].

➤ Les acides oméga 3 polyinsaturés :

À fortes doses, les huiles de poisson ; riche en acide gras oméga-3 polyinsaturés notamment l'Acide EicosaPentaénoïque (EPA) et Acide DocosaHexaénoïque (DHA) qui sont des acides gras essentiels ; diminuent la synthèse hépatique des TG et ont donc un effet hypotriglycéridémiant. Ils ont aussi de multiples points d'impact, particulièrement sur l'hémostase et sur les dysrythmies cardiaques. A côté des huiles de poisson, certaines huiles végétales notamment l'huile de colza sont également riches en acide gras oméga 3 (acide alphalinolénique). De plus, des études ont montré une diminution des événements coronaires chez de patients qui consomment une margarine enrichie en acide gras oméga 3[109].

L'EPA et le DHA affectent les lipides sériques et les lipoprotéines, en particulier les concentrations de VLDL. Le mécanisme sous-jacent est mal compris, bien qu'il puisse être lié, du moins en partie à leur capacité d'interagir avec les PPAR et à une diminution de la sécrétion d'ApoB. Des méta-analyses ont rapporté une réduction significative des taux de TG sériques de l'ordre de 10 % sous l'action des AG oméga 3. L'administration de ces derniers semblent dépourvue d'interactions cliniquement significatives et leur effet secondaire le plus courant est la perturbation gastro-intestinale. En revanche, des données d'une étude récente ont associé un risque de cancer de la prostate à un apport alimentaire élevé en AGPI n-3[113].



Partie pratique

I. INTRODUCTION :

La dyslipidémie est un terme qui décrit une augmentation des triglycérides et du LDL cholestérol (mauvais cholestérol) et une baisse de HDL cholestérol (bon cholestérol), constituant ainsi un déséquilibre des lipides sanguins. Ce déséquilibre favorise le risque des maladies cardiaques et d'accidents vasculaires cérébrales, d'où la qualification de la dyslipidémie comme étant un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires.

Les maladies cardiovasculaires sont considérées comme la principale cause de mortalité et de morbidité à travers le monde. Ils constituent, depuis de nombreuses années, un problème majeur de santé publique.

Par ailleurs, étant donné que la dyslipidémie est un facteur de risque majeur et modifiable des maladies cardiovasculaires, la prise en charge et le traitement du déséquilibre lipidique doivent être donc considérés comme étant des éléments importants et faisant partie intégrante des interventions individuelles visant à prévenir les maladies cardiovasculaires.

Pour traiter la dyslipidémie, il est recommandé de mettre en place un mode de vie sain avec un régime alimentaire adapté, de l'activité physique et l'arrêt du tabagisme. Une prise en charge médicamenteuse peut être également mise en place.

II. MATERIEL ET METHODE :

II.1. Objectifs :

Dans le cadre du maintien de la santé des patients dyslipidémiques et de la prévention des maladies cardiovasculaires chez ces derniers, on a réalisé une enquête auprès des patients sous traitement dyslipidémique se rendant à une pharmacie d'officine à Rabat. Le but de cette étude est essentiellement l'évaluation de l'efficacité du traitement de la dyslipidémie prescrit au Maroc dans le cadre de la prévention des risques cardiovasculaires. Ainsi que d'évaluer le degré d'engagement du patient vis-à-vis de son traitement hygiéno-diététique et médicamenteux.

II.2. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude non expérimentale, descriptive, transversale sous forme d'enquête réalisée au sein d'une pharmacie d'officine à Rabat adressée aux patients souffrants d'une dyslipidémie.

II.3. Durée de l'étude :

Notre étude a duré 2 mois ; du 15 Octobre au 12 Décembre 2022.

II.4. Critères d'inclusion :

Les personnes incluses dans cette étude sont :

- Les patients dyslipidémiques sous traitement hygiéno-diététique seul.
- Les patients dyslipidémiques sous traitement médicamenteux adjuvant au traitement hygiéno-diététique.
- Les patients dyslipidémiques n'ayant pas d'antécédents cardiovasculaires.
- Les patients dyslipidémiques ayant des antécédents cardiovasculaires.

II.5. Critères de non inclusion :

Ont été exclus :

- Les patients ne souffrants pas de dyslipidémie.
- Les patients diagnostiqués d'une dyslipidémie mais ne suivant aucun traitement dyslipidémique.
- Les patients ayant des symptômes de dyslipidémie mais n'ayant pas réalisé de bilan lipidique.

II.6. Collecte de données :

Afin de collecter des données précises et pertinentes, qui permettront la réalisation de notre étude, on a interrogé les patients souffrants de dyslipidémie qui se sont rendus à la pharmacie d'officine à Rabat. Cette interrogation a été réalisée par l'intermédiaire d'un questionnaire rassemblant les différentes questions nécessaires au traitement du sujet de notre étude.

Ce questionnaire a été établi à l'aide de la plateforme "Google Forms". Il comporte des questions qui permettront de couvrir les éléments suivants :

- Informations générales sur les patients : âge, sexe et antécédents familiaux.
- Informations sur le traitement dyslipidémique : Médicament, effets indésirables, respect de la prescription médicale, hygiène de vie et automédication
- Informations sur la maladie cardiovasculaire : traitement, survenue de complications cardiovasculaires.

II.7. Considérations éthiques :

Nous n'avons pas sollicité le comité d'éthique. Toutefois, avant de collecter les données nous avons expliqué au patient faisant l'objet de notre étude le but de notre enquête en mettant l'accent sur l'anonymat de la personne, afin de respecter la discrétion des participants et la sécurité de l'intégralité des données, optimisant ainsi leur confort lors de la réponse aux questions. Ceci permettra l'obtention de données exactes et donc des résultats plus significatifs.

II.8. Exploitation des données :

Les données de cette étude ont été traitées par la plateforme Google Forms, puis exportées dans un fichier Excel. Cela a permis de visualiser les résultats sous forme de graphiques et de pourcentages.

III. RESULTATS :

Les résultats de cette étude seront présentés en suivant l'ordre des questions posées au niveau du questionnaire.

L'enquête a été réalisée auprès de 100 patients sous traitement de la dyslipidémie se rendant à la pharmacie d'officine durant la période de notre étude.

•**Question 1** : Sexe : la majorité de ces patients sont-ils ?

Cette question renseigne sur le sexe des patients atteints de dyslipidémie. Les résultats figurent ci-dessous :

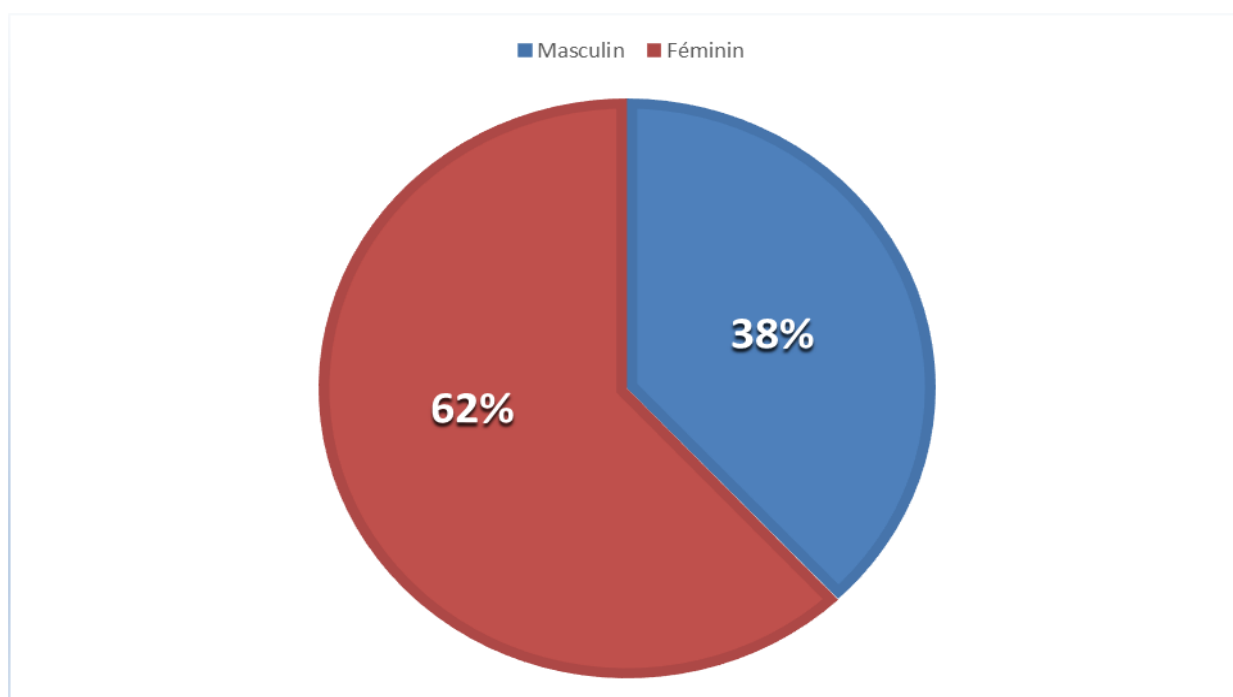


Figure 23 : Distribution des patients dyslipidémiques selon le sexe.

⇒ Selon les résultats, la majorité des patients atteints de dyslipidémie accueillis au niveau de l'officine sont des femmes (62%).

•**Question 2 : Quel est l'âge de ces patients ?**

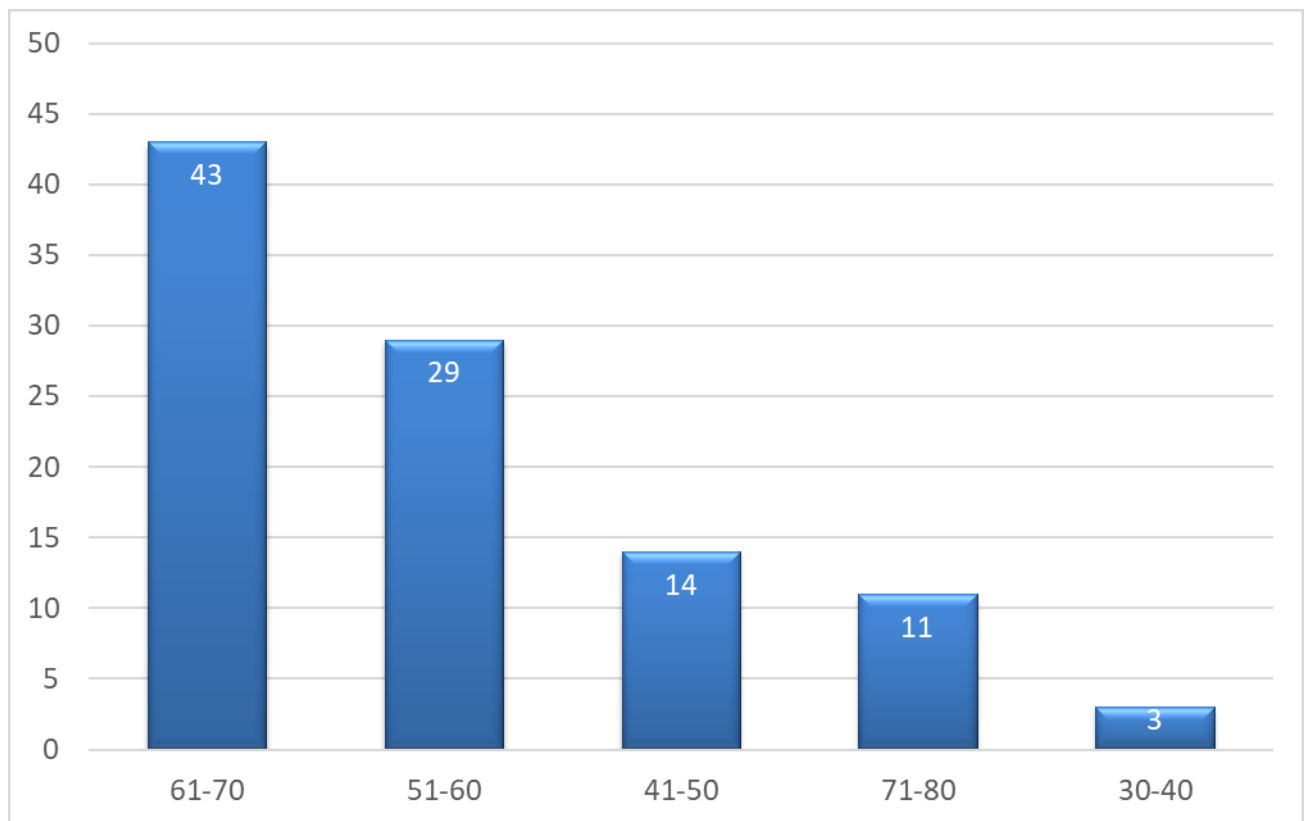


Figure 24 : L'âge des patients atteints de dyslipidémie.

⇒ On constate d'après les résultats que la plupart des patients sont âgés de 61 à 70 ans (43%) suivi de la tranche d'âge entre 51 à 60 (29%).

•**Question 3** : Avez-vous des proches souffrants d'une dyslipidémie ?

Cette question renseigne sur les antécédents familiaux des patients atteints de dyslipidémie. Ceci nous permet d'avoir une idée sur le caractère génétique et héréditaire de la maladie.

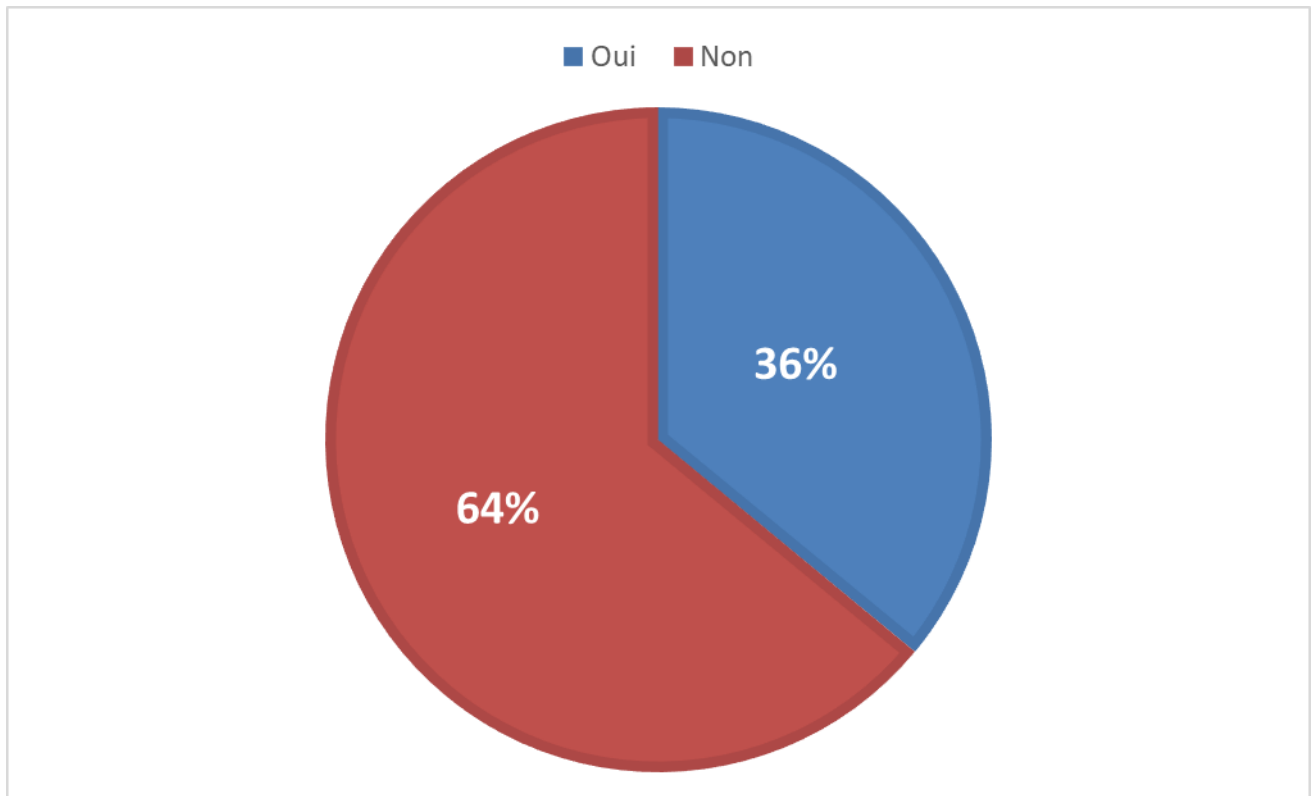


Figure 25 : ATCD familiaux des patients atteints de dyslipidémie.

⇒ Selon les résultats la plupart des patients n'ont pas de proches souffrants de dyslipidémie (64%), par contre 36% des patients ont des ATCD familiaux.

•**Question 4** : Depuis combien de temps êtes-vous sous traitement de la dyslipidémie ?

Cette question renseigne sur la durée pendant laquelle les patients sont sous traitement médicamenteux de la dyslipidémie.

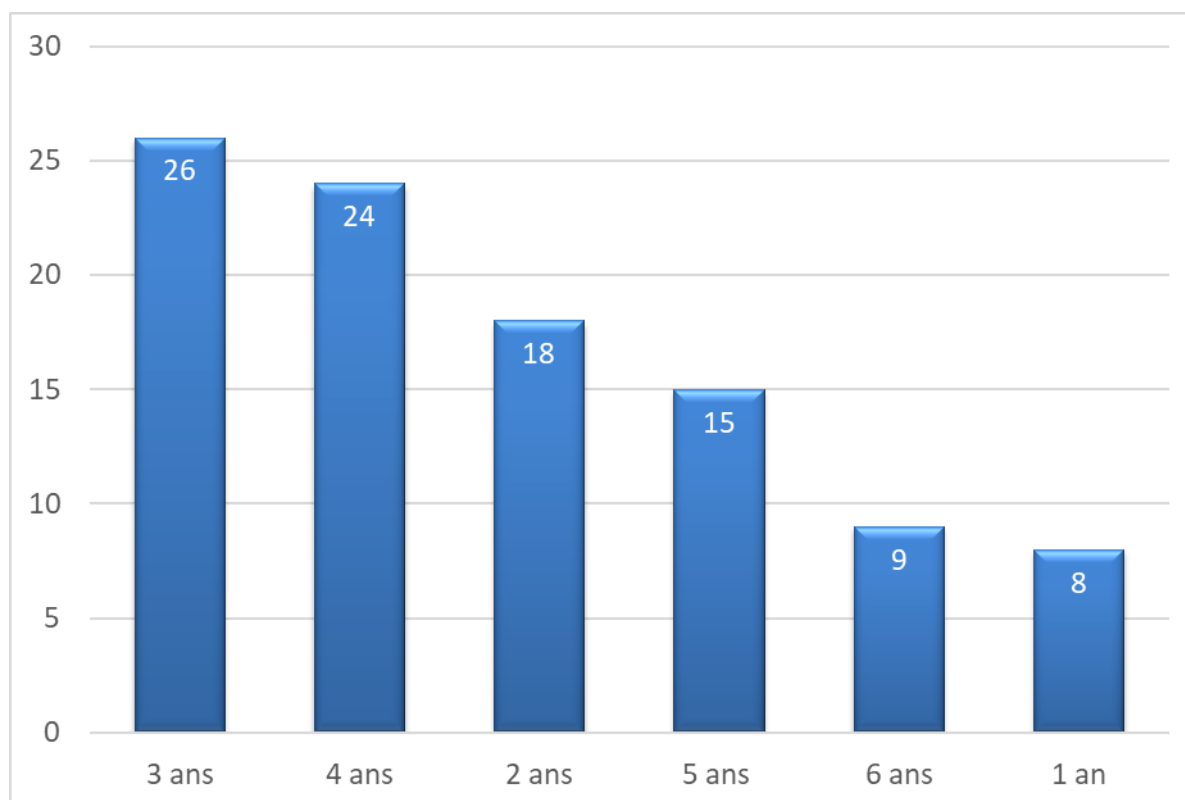


Figure 26 : Durée de traitement des patients dyslipidémiques.

⇒ On constate d'après les résultats que la plupart des patients sont sous traitement médicamenteux de la dyslipidémie entre 2 et 5 ans.

•**Question 5** : Quels sont les médicaments que vous prenez pour traiter la dyslipidémie ?

Cette question renseigne sur les différentes molécules utilisées au Maroc pour traiter la dyslipidémie.

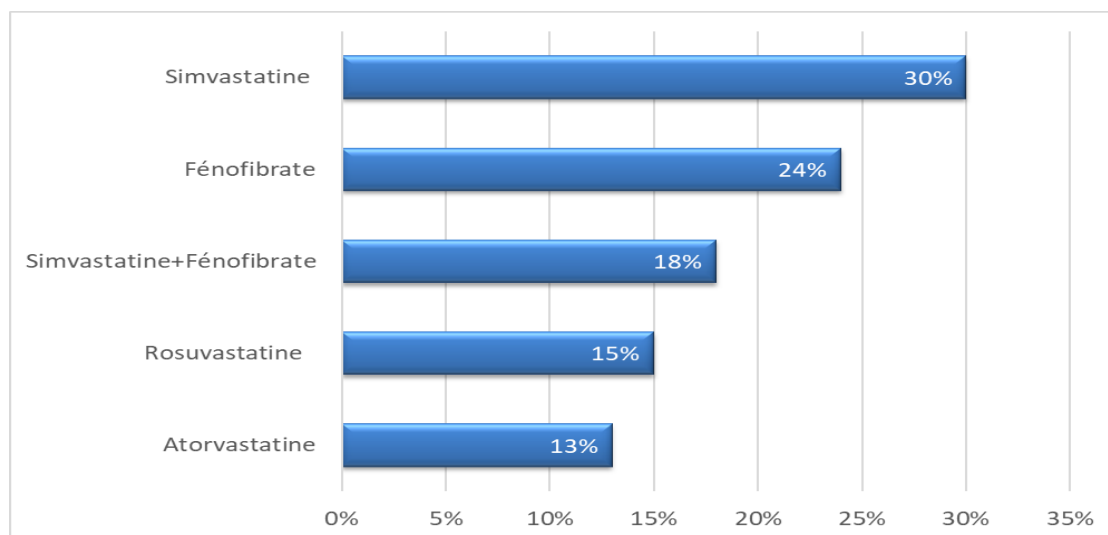


Figure 27 : Les molécules les plus prescrites au Maroc pour traiter la dyslipidémie.

⇒ Selon les résultats, la plupart des patients accueillis dans l'officine sont sous traitement par les statines et les fibrates notamment :

- Atorvastatine 13%
- La Rosuvastatine 15%
- La Simvastatine 30%
- La Fénofibrate 24%

De plus, l'association Simvastatine plus Fénofibrate est prescrite avec un pourcentage de 18%. Cette association est indiquée chez les patients atteints d'hyperlipidémies mixtes ou combinées sévères, associant une augmentation des

taux de LDL-C et de TG.

•**Question 6** : Avez-vous déjà ressenti des effets indésirables après la prise de ces médicaments ?

Cette question renseigne sur la présence ou non d'effets indésirables chez les patients dyslipidémiques liés à la prise des médicaments hypolipémiants.

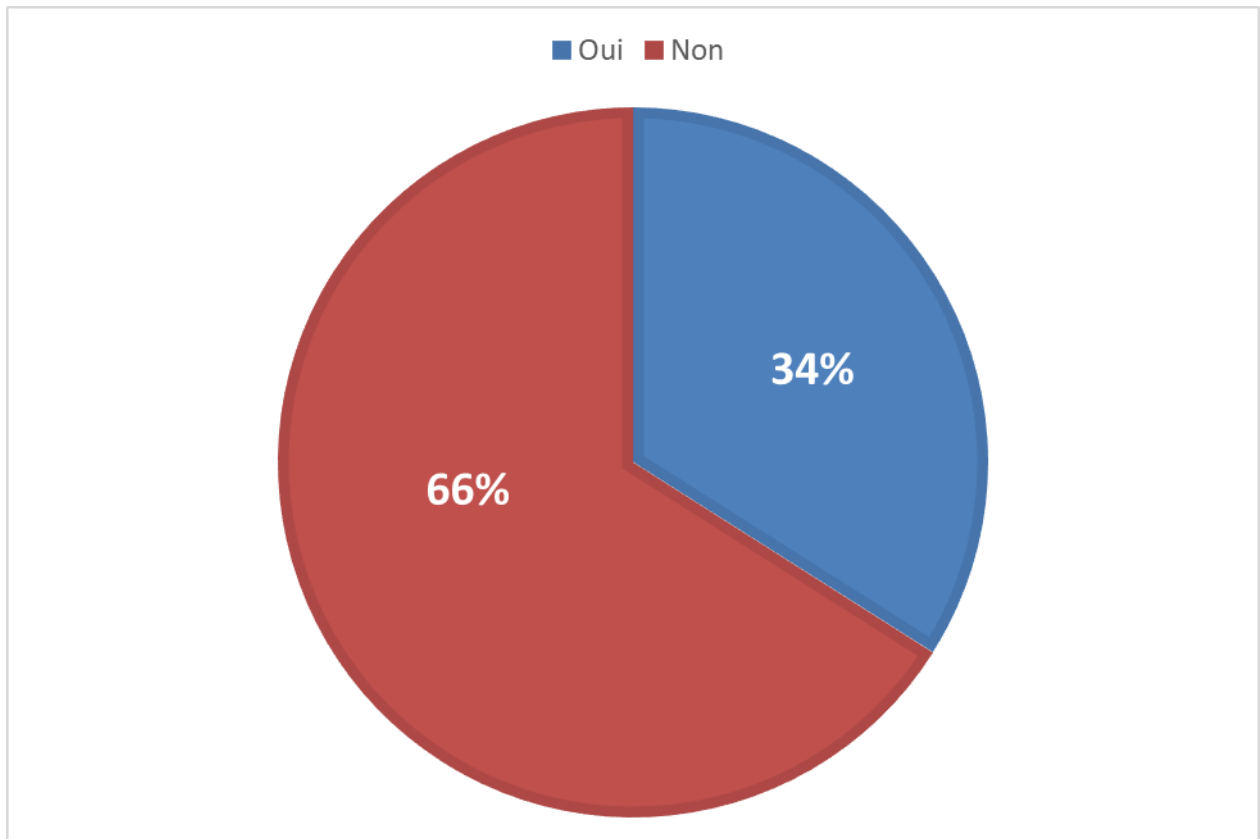


Figure 28 : Répartition des patients présentant des effets indésirables.

⇒ Selon les résultats la majorité des patients (66%) ne présentent aucun effet indésirable liés à la prise des médicaments hypolipémiants. Par contre, 34% des patients ont déjà présenté des effets indésirables.

•**Question 7** : Si oui, lesquels ?

Cette question renseigne sur le type d'effets indésirables que présentent les patients sous traitement hypolipémiant.

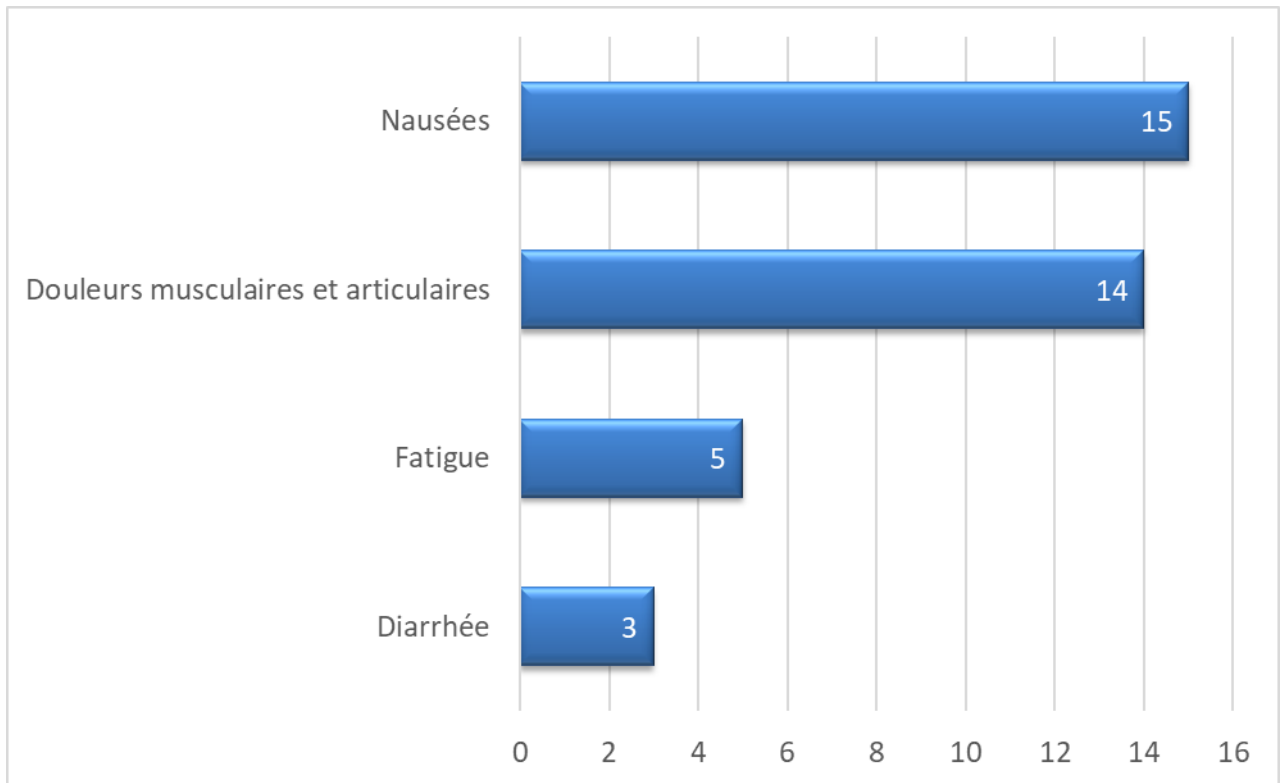


Figure 29 : Les types d'effets indésirables liés à la prise des hypolipémiants.

⇒D'après les résultats, on constate que les douleurs musculaires et articulaires et les nausées sont les effets indésirables les plus rencontrés chez les 34% des patients qui ont affirmé avoir présenté des effets indésirables liés à la prise des médicaments hypolipémiants.

•**Question 8** : Respectez-vous les posologies et les heures de prise du traitement ?

Cette question renseigne sur le degré d'engagement des patients vis-à-vis de leur traitement médicamenteux.

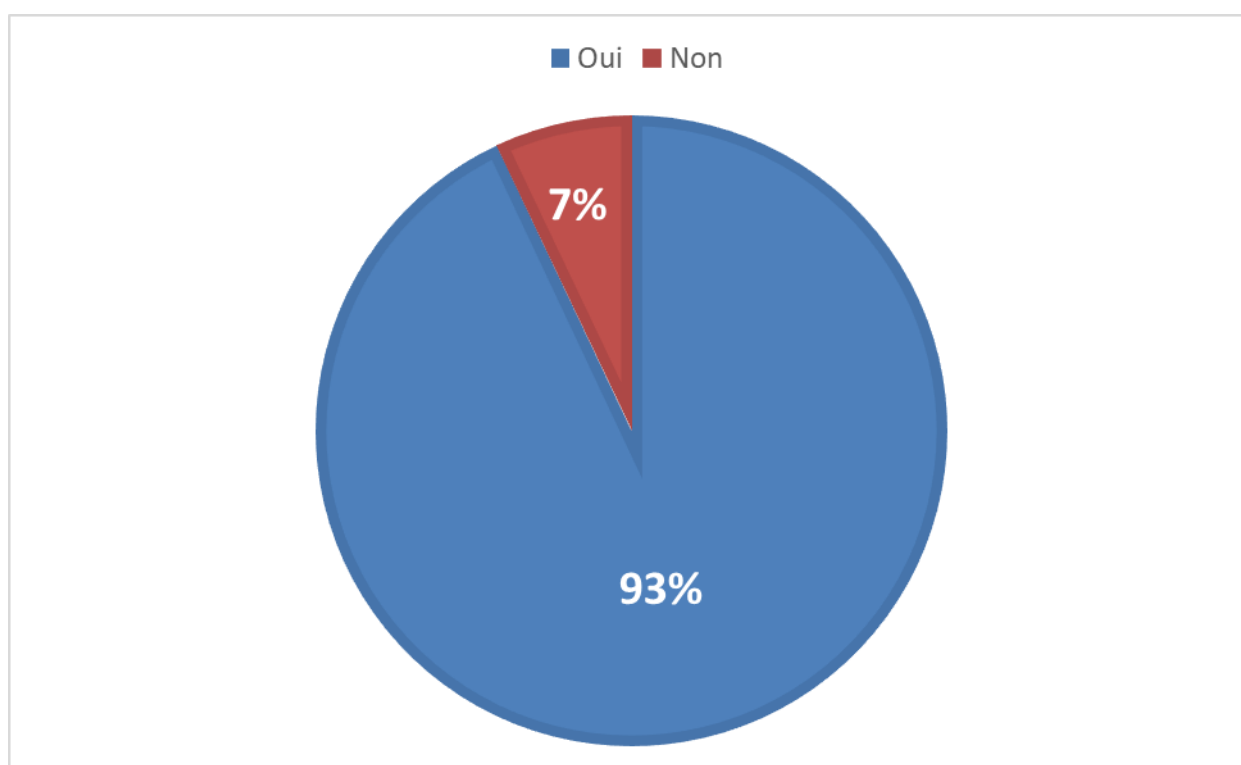


Figure 30 : Respect des patients de la prescription médicale.

⇒ Seulement 7% des patients sous traitement dyslipidémiques ne respectent pas la prescription médicale.

•**Question 9** : Avez-vous une hygiène de vie saine ?

Le maintien d'une hygiène de vie adéquate prend une place essentielle dans la prise en charge de la dyslipidémie.

Cette question renseigne sur le degré d'engagement des patients dyslipidémiques vis-à-vis de leur traitement hygiéno-diététique.

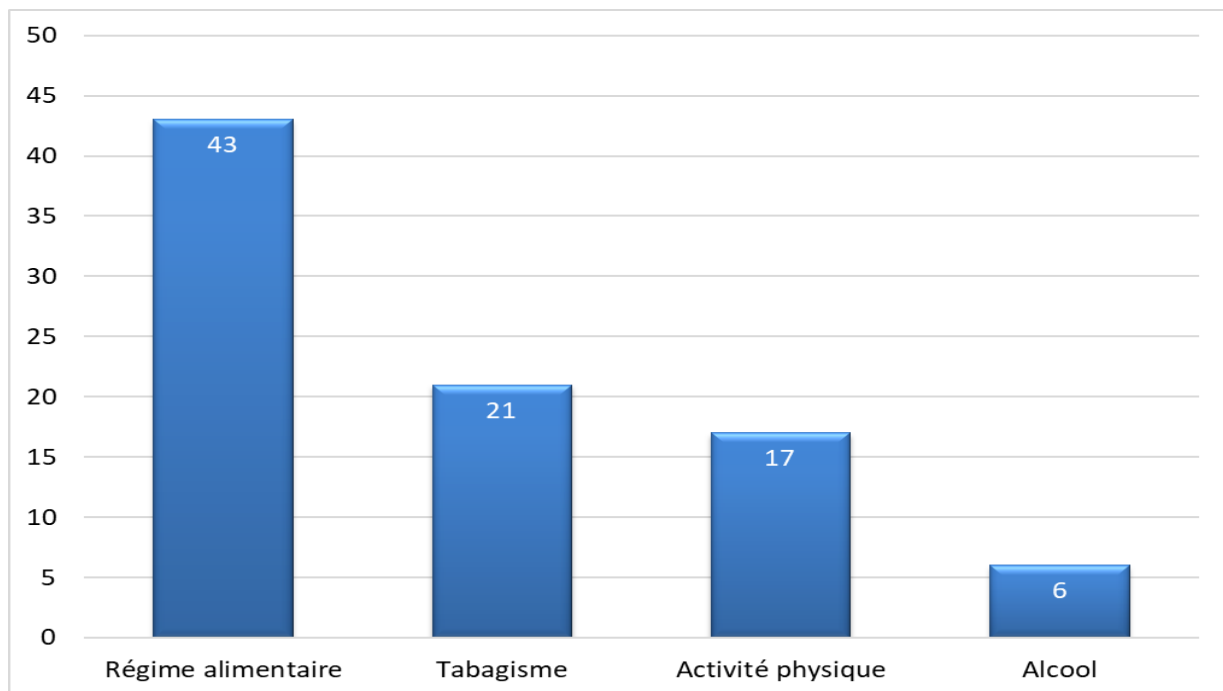


Figure 31 : Respect du traitement hygiéno-diététique.

- ⇒ Selon les résultats, seulement 43% des patients respectent un régime alimentaire adéquat à leur situation, et uniquement 17% pratique une activité physique.
- ⇒ Concernant le tabagisme, 21% des patients sont des fumeurs spécialement les hommes.
- ⇒ 6% des patients faisant l'objet de notre étude sont alcooliques.

•**Question 10** : Avez-vous déjà eu recours à l'automédication pour traiter la dyslipidémie ?

L'automédication peut entraîner une aggravation de l'état de santé du malade.

Cette question renseigne sur la conscience des patients vis-à-vis du danger de l'automédication pour traiter la dyslipidémie.

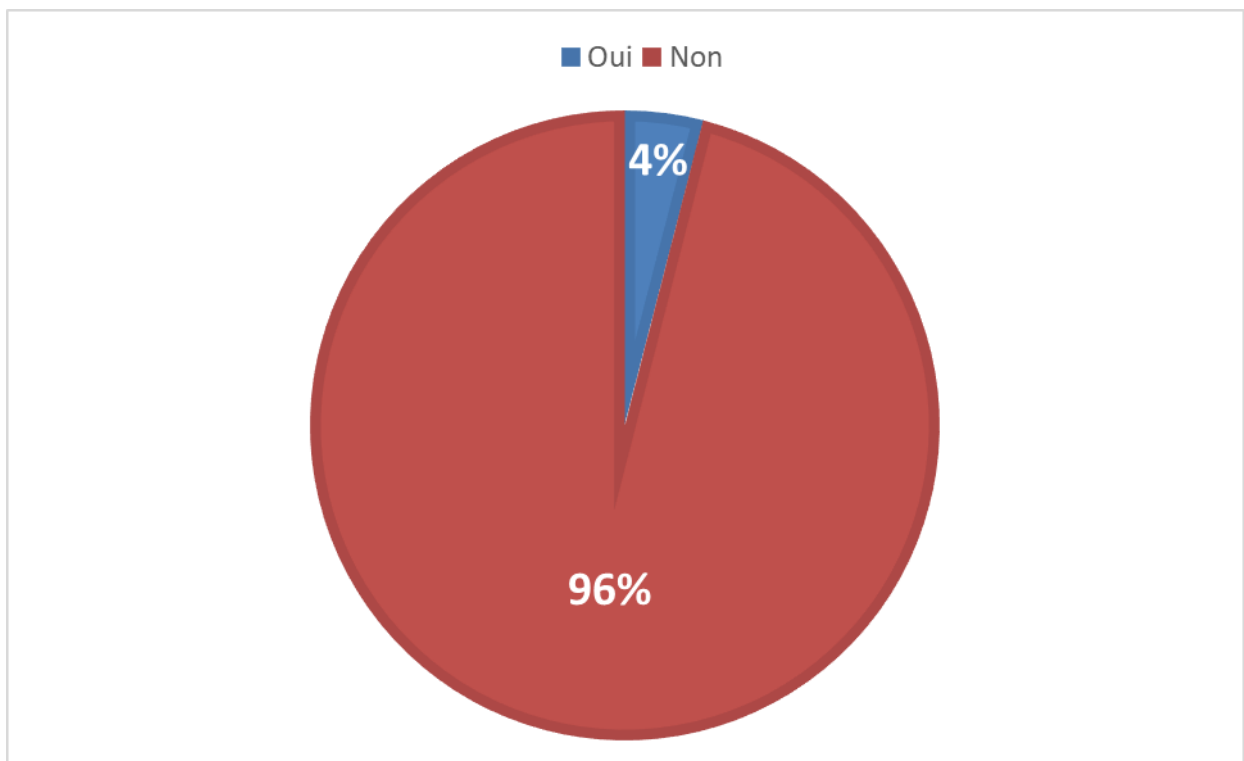


Figure 32 : La conscience des patients envers le danger de l'automédication.

⇒ Seulement 4% des patients ont eu recours à l'automédication. En revanche la majorité des patients (96%) sont conscients du danger de l'automédication et de la nécessité d'une prescription médicale pour un traitement hypolipémiant.

•**Question 11** : Avez-vous déjà eu recours à la phytothérapie ?

La phytothérapie peut aider à maintenir un taux de cholestérol correct. Cependant, certaines plantes peuvent exposer les patients à des risques pour la santé.

Cette question vise à renseigner sur le taux de patients qui ont eu recours à la phytothérapie pour améliorer leur taux de cholestérol.

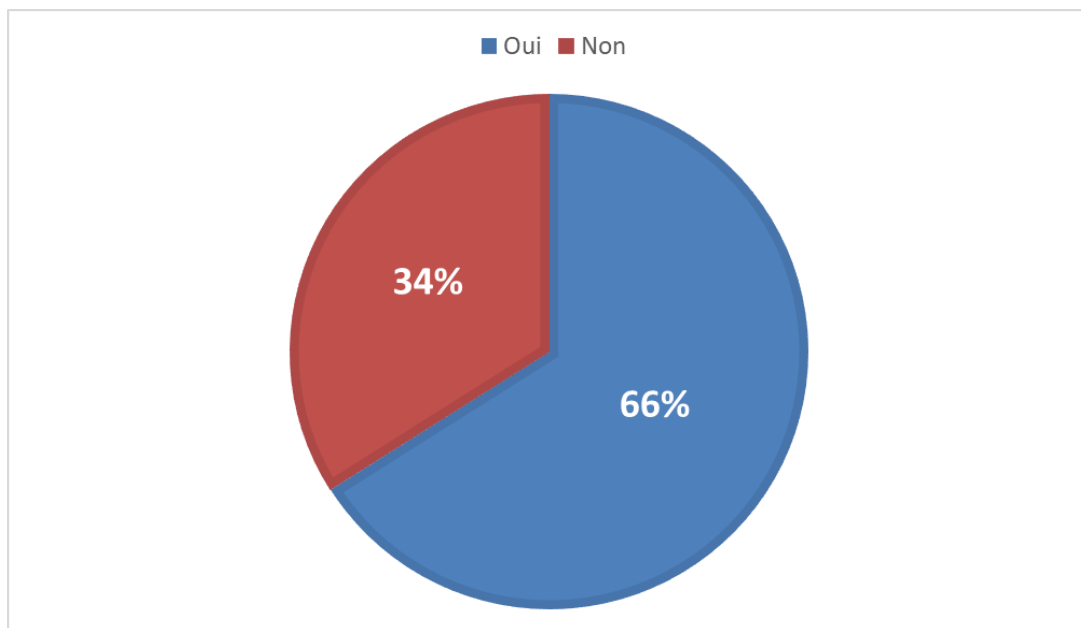


Figure 32 : Le recours des patients à la phytothérapie.

⇒ D'après les résultats, la plupart des patients (66%) ont eu recours à la phytothérapie dans le but d'améliorer leur bilan lipidique.

•**Question 12** : Si oui, quel produit ?

⇒ Pour améliorer leur taux de cholestérol, 66% des patients ont eu recours à la phytothérapie et ont cité les produits suivants :

- Les feuilles d'olivier : *Olea europaea* أوراق الزيتون
- L'aubergine : *Solanum melongena* L. الباذنجان
- La caroube : *Ceratonia siliqua* L. الخروب
- Le palmier doum : *Hyphaene thebaica* L. الدوم
- L'armoise : *Artemisia vulgaris* L. الشيح
- Le romarin : *Salvia rosmarinus* (Azir) الجبل إكليل

•**Question 13** : Souffrez-vous d'une maladie cardiovasculaire ?

La dyslipidémie est l'un des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires.

Cette question vise à renseigner sur le taux de patients dyslipidémiques atteints d'une maladie cardiovasculaire.

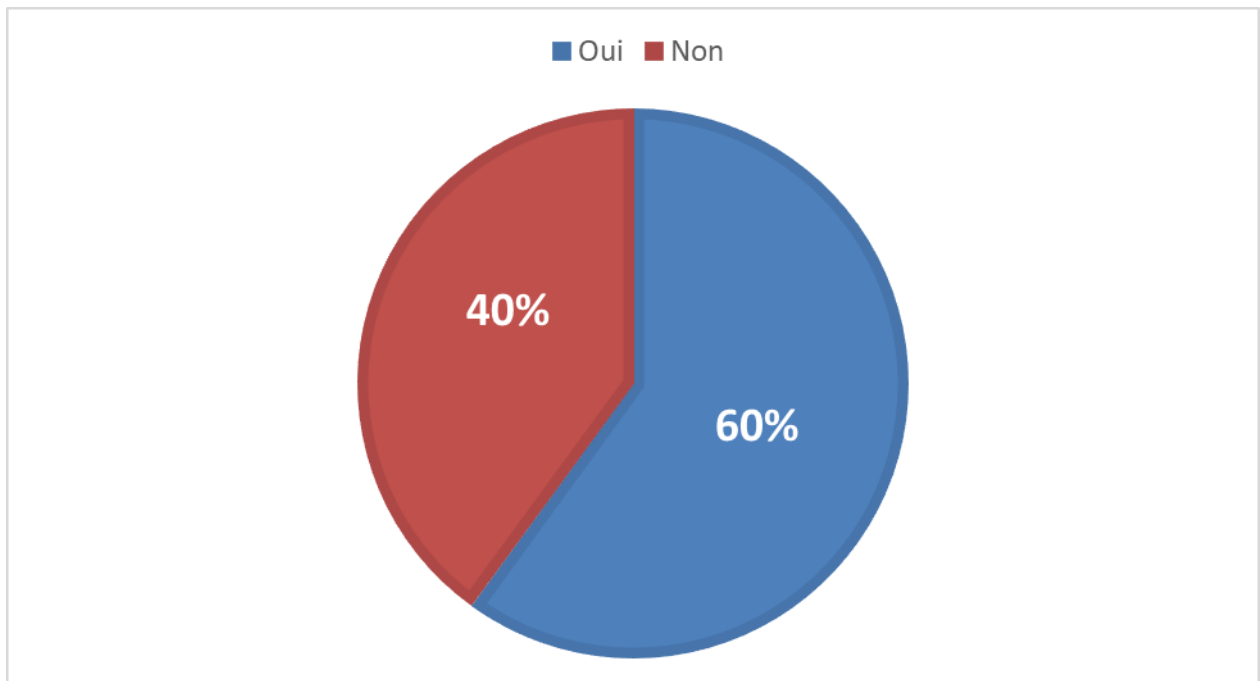


Figure 33 : Patients souffrants de maladies cardiovasculaires.

⇒D'après les résultats, on constate que 60% des patients dyslipidémiques qui ont fait l'objet de notre étude souffrent d'une maladie cardiovasculaire. 40% de ces patients ne présentent pas de MCV.

•**Question 14 :** Si oui, quels médicaments prenez-vous pour traiter cette maladie ?

⇒ Les 60% des patients atteints de maladies cardiovasculaires ont cité les médicaments suivants :

- Bisoprolol qui est un bêtabloquant indiqué pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable.
- Propranolol qui est également un bêtabloquant.
- Clopidogrel qui est un antiagrégant plaquettaire utilisé pour prévenir des AVC et des accidents thromboemboliques.
- Amlodipine, l'association Amlodipine-Valsartan et l'association Hydrochlorothiazide-Amlodipine-Valsartan : Des médicaments antihypertenseurs.

•**Question 15** : Avez-vous déjà eu une complication cardiovasculaire ?

Cette question vise à renseigner sur la prévalence des complications cardiovasculaires chez les patients dyslipidémiques.

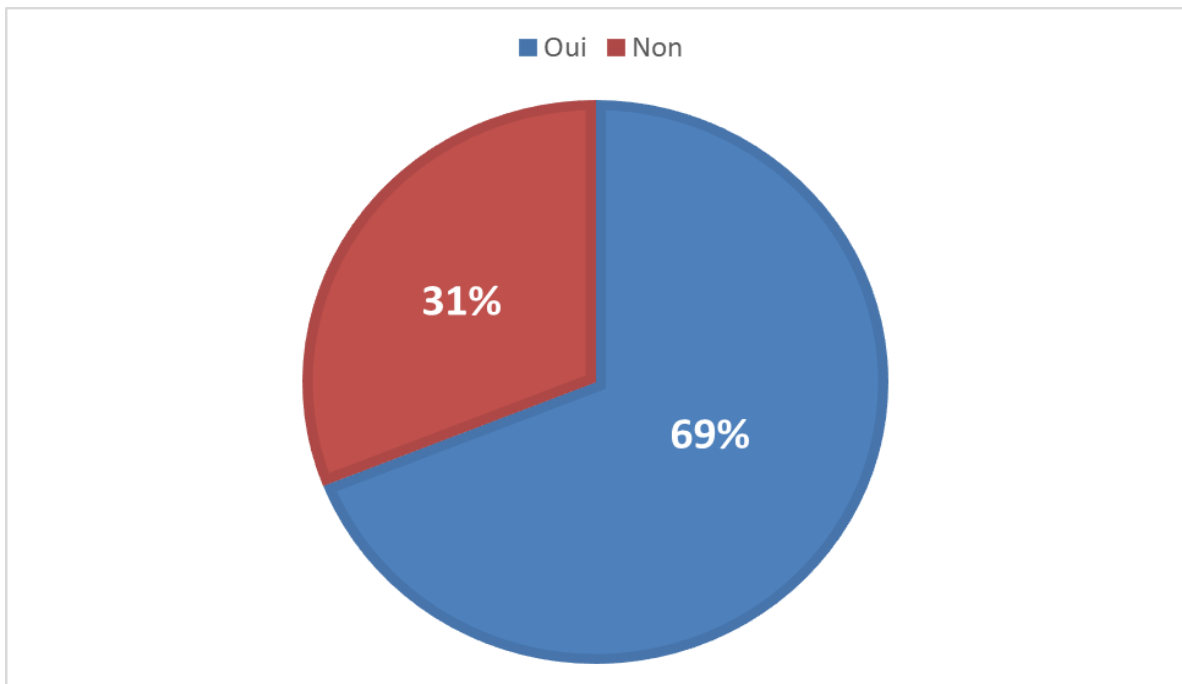


Figure 34 : Patients ayant déjà eu des complications cardiovasculaires.

⇒ Selon les résultats, 69% des patients atteints de dyslipidémie qui ont fait l'objet de notre étude ont déjà eu une complication cardiovasculaire.

•**Question 16** : Si oui, c'était avant ou après le début du traitement de la dyslipidémie ?

Cette question vise à renseigner sur l'efficacité du traitement de la dyslipidémie prescrit au Maroc dans la prévention de la survenue des complications cardiovasculaires.

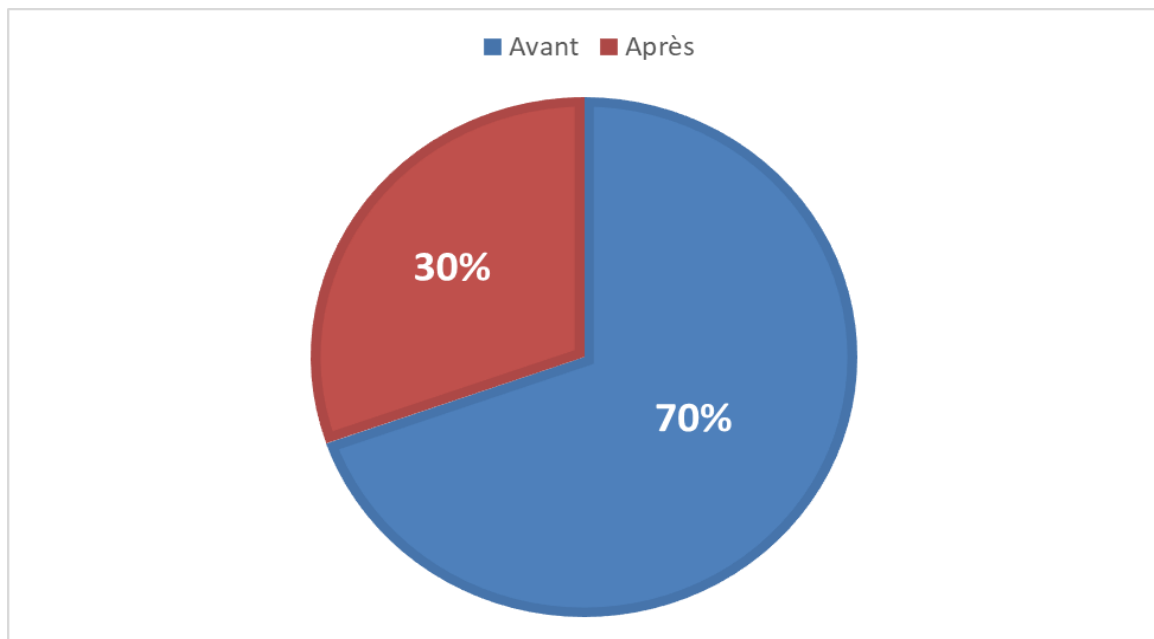


Figure 35 : Temps de la survenue des complications cardiovasculaires.

⇒ Selon les résultats, 70% des patients dyslipidémiques ayant déjà eu des complications cardiovasculaires ont affirmé que c'était avant le début du traitement hypolipémiant.

⇒ Seulement 30% des patients ont déjà subi une complication cardiovasculaire après le début du traitement de la dyslipidémie.

•**Question 17 :** Avez-vous remarqué une amélioration après la prise en charge de la dyslipidémie ?

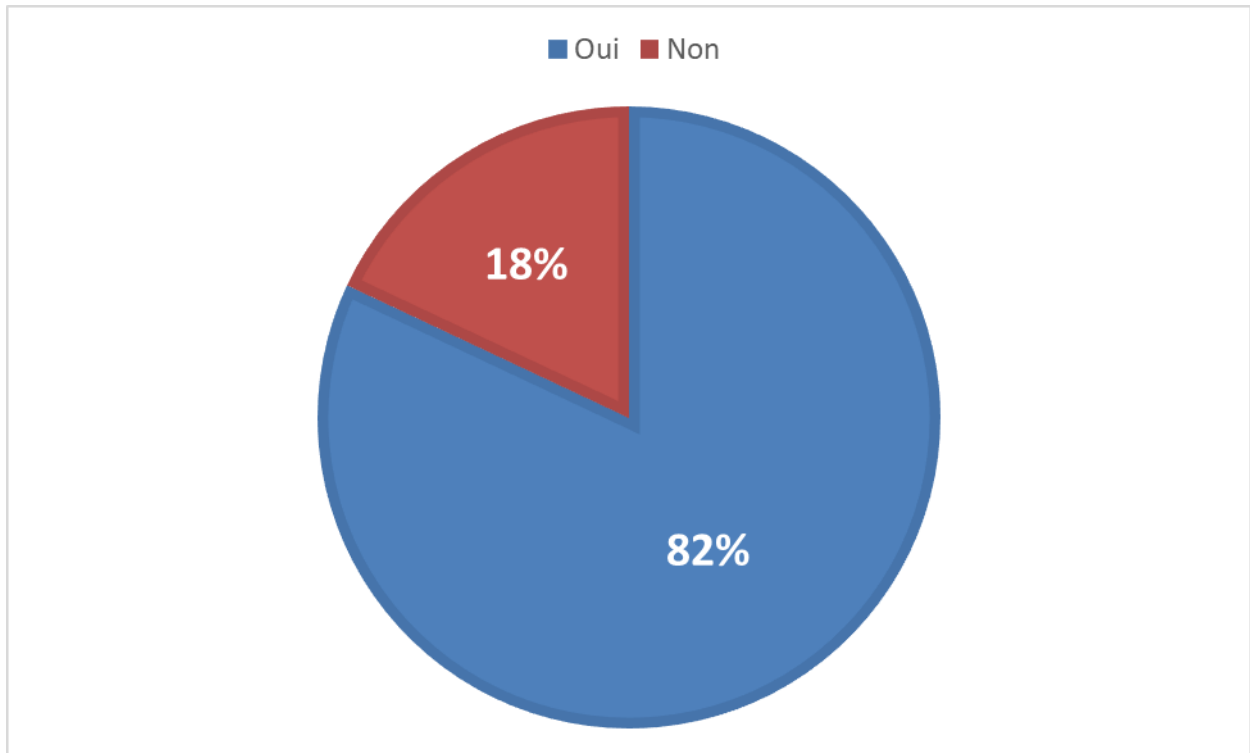


Figure 36 : Amélioration après la prise en charge de la dyslipidémie.

⇒D'après les résultats, la majorité de patients dyslipidémiques (82%) ont remarqué une amélioration après la prise en charge de leur dyslipidémie.

⇒Seulement 18% des patients n'ont observé aucune amélioration après le début du traitement de la dyslipidémie.

•**Question 18** : Souffrez-vous d'autres maladies ?

Cette question renseigne sur les différents antécédents pathologiques dont souffrent les patients concernés par cette étude.

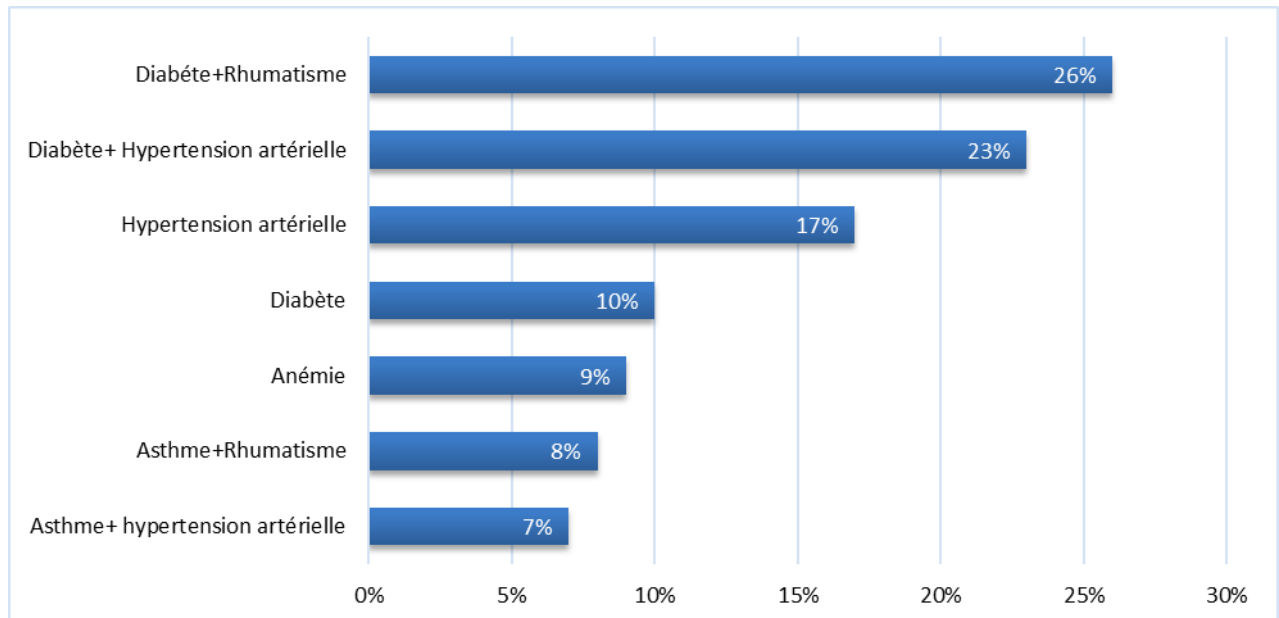


Figure 37 : ATCD pathologiques des patients atteints de dyslipidémie.

⇒ Les résultats montrent des pourcentages de diabète (59%) et d'hypertension artérielle (47%) très importants suivis de rhumatisme (34%), asthme (15%) et enfin l'anémie chronique (9%).

IV. DISCUSSION :

Notre étude s'est focalisée sur l'évaluation de l'efficacité du traitement de la dyslipidémie prescrit au Maroc dans le cadre de la prévention des maladies cardiovasculaires.

Il s'agit d'une étude non expérimentale, descriptive sous forme d'une enquête ciblant les patients sous traitement de dyslipidémie, accueillis au sein d'une pharmacie d'officine. Cependant, le taux de participation à notre enquête a été plus ou moins limité mais ceci nous a quand même permis de répondre à plusieurs questions et d'avoir une idée globale sur la prise en charge de la dyslipidémie au Maroc et son rôle dans la prévention des risques cardiovasculaires.

Lors de cette étude, on a collecté les données par l'intermédiaire d'un questionnaire de 19 questions mis à disposition des participants, et formulées en fonction des objectifs que nous voulons atteindre, on a pu collecter 100 réponses.

- **A propos des patients :**

- **Sexe :**

La majorité des patients atteints de dyslipidémie (60%) qui ont fait l'objet de notre étude sont de sexe féminin.

Ce résultat est en cohérence avec plusieurs données épidémiologiques qui suggèrent que l'incidence est moindre chez les hommes par rapport aux femmes. Une analyse approfondie de la base de données de l'étude Hammam Sousse Heart Study (HSHS) ; centrée sur la dyslipidémie et qui avait pour objectif de déterminer la prévalence de la dyslipidémie et ses composantes dans la

population générale de Hammam Sousse (Tunisie) ; a porté sur 1441 personnes et a affirmé que la prévalence de la dyslipidémie a été plus élevée chez les femmes (64,8%) que chez les hommes (59,6%)[126].

Et selon une enquête épidémiologique effectuée en chine portant sur 2 314 538 participants, le sexe féminin est associé à un risque plus élevé de CT[127].

Plusieurs études ont associé cette prévalence importante chez la femme à la ménopause. En effet, les modifications hormonales après la ménopause peuvent causer des modifications du profil lipidique. En particulier, les estrogènes qui jouent un rôle dans la réduction de l'accumulation de cholestérol dans les tissus périphériques et améliorent la sécrétion biliaire du cholestérol. Ainsi, une carence en estrogènes endogènes pourrait expliquer la détérioration du profil lipidique chez la femme au moment de la ménopause[128].

➤ Âge :

L'âge de la majorité des patients atteints de dyslipidémie a été confirmé comme étant situé entre 50 et 70 ans. Cette estimation peut être considérée acceptable puisque plusieurs études ont montré que la dyslipidémie est plus rencontrée chez le sujet âgé.

Selon une étude en chine portant 2 314 538 participants, la majorité des patients atteints de dyslipidémie sont âgés entre 55 et 75 ans[127].

Une Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie) a porté sur un échantillon de 1088 participants. Cette étude a confirmé que la prévalence de la dyslipidémie augmente continuellement avec l'âge passant de 9,9 % entre 25-44 ans à 29,1 % au-delà de 65 ans[129].

➤ **ATCD familiaux :**

La majorité des patients (64%) ne présentaient pas d'antécédents familiaux de dyslipidémie. Cependant 36% des patients avaient des ATCD familiaux.

Ces résultats sont en cohérence avec plusieurs études qui ont montré que la dyslipidémie secondaire représente la cause la plus fréquente des anomalies du bilan lipidique chez l'adulte. Elle est due à plusieurs causes, en particulier la sédentarité, un régime alimentaire trop riche en graisses saturées, en acide gras trans et en cholestérol, une forte consommation de l'alcool et le tabagisme. De plus, la dyslipidémie peut être d'origine iatrogène ou secondaire à certaines pathologies telles que le diabète et l'hypothyroïdie. Cependant, les dyslipidémies peuvent avoir des causes primaires par des anomalies héréditaires entraînant des mutations autosomiques dominantes des récepteurs LDL et donc une augmentation du taux de C-LDL.

• **À propos du traitement médicamenteux :**

➤ **Médicament hypolipémiant :**

La majorité des patients dyslipidémiques qui ont participé à notre étude étaient sous traitement médicamenteux par des statines. Ce résultat peut être considéré logique étant donné que les statines représentent la classe qui a été le plus étudié et il s'agit du traitement médicamenteux de première intention qui a démontré un bénéfice sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires. Ce qui a permis à certaines statines d'obtenir des indications complémentaires en prévention cardiovasculaire[130].

L'action des statines repose sur l'inhibition de l'enzyme HMG-CoA réductase diminuant ainsi la synthèse du cholestérol hépatique. De plus, les statines ont des effets pléiotropiques anti-inflammatoires et antioxydants qui pourraient également participer à leur efficacité[131].

En général, les statines sont des molécules bien tolérées qui ont une bonne sécurité d'emploi.

Après les statines, la famille des fibrates vient en deuxième position. Cela est expliqué par les résultats des essais thérapeutiques qui sont hétérogènes en termes de leur bénéfice et leur efficacité clinique sur la morbi-mortalité cardiovasculaire et leurs preuves d'efficacité sont moins robustes que celles obtenues pour les statines. Toutefois, leur bénéfice semble meilleur en termes de diminution de risque vasculaire chez les patients présentant une dyslipidémie mixte associant une augmentation des triglycérides et une diminution de

HDL-C. Selon une méta analyse la prescription des fibrates ne doit pas être en première intention et à discuter en 2ème ou 3ème ligne thérapeutique surtout chez les sujets diabétiques ou les patients métaboliques porteurs d'une dyslipidémie mixte[132].

➤ **Effets indésirables :**

La majorité des patients (66%) qui ont participé à notre enquête ont déclaré ne jamais avoir d'effets indésirables liées à la prise de médicaments hypolipémiants. Ce résultat est en cohérence avec plusieurs données qui suggèrent que les statines et les fibrates sont des molécules bien tolérées et ayant une bonne sécurité d'emploi.

Pour les 34% des patients qui ont affirmé avoir présenté des effets indésirables liés à la prise des médicaments hypolipémiants, les douleurs articulaires et musculaires ainsi que des troubles gastro-intestinales étaient les effets indésirables les plus fréquents.

Dans la littérature, tous ces effets indésirables ont été confirmés et les plaintes musculaires ont été associées à une augmentation des enzymes musculaires notamment la créatine phosphokinase.

Les statines et les fibrates peuvent être également à l'origine d'une altération des tests hépatiques avec une augmentation des transaminases. Dans le cas où la concentration des transaminases dépasse 3 fois le taux normal, l'interruption du traitement par ces molécules est nécessaire[111].

➤ **L'observance thérapeutique :**

Parmi les 100 patients dyslipidémiques qui ont participé à notre étude, seulement 7% avaient une mauvaise observance thérapeutique. Ces résultats, bien que positifs et encourageants, ne sont pas proches de la réalité. En effet selon plusieurs études, le non-respect de la prescription du médecin se rencontre dans la plupart des maladies chroniques et c'est un réel problème de santé publique. Les facteurs associés à cette mauvaise observance thérapeutique ont été le niveau d'instruction, la couverture sociale, l'éducation thérapeutique, le coût des médicaments, le niveau socio-économique, l'ancienneté de la maladie, le soutien familial et l'âge.

L'observance thérapeutique a un rôle capital dans le succès d'une thérapie médicamenteuse et le non-respect des prescriptions du médecin est à l'origine d'un nombre important de complications et d'aggravations de différentes maladies. Tout ceci a poussé l'OMS à considérer ce problème comme un enjeu de santé publique mondial[133], [134].

•**À propos du traitement hygiéno-diététique :**

Selon les résultats de notre étude la majorité des patients ne respectent pas leur régime alimentaire, et uniquement 17% des participants pratiquent une activité physique. Parmi les principales causes du non-respect du régime alimentaire sont les habitudes alimentaires de la population marocaine. Selon un rapport du ministère de la santé sur l'évolution des habitudes alimentaires au Maroc, le profil alimentaire Marocain connaît des changements profonds et rapides avec la consommation de produits favorisant l'apparition de l'obésité et d'autres désordres métaboliques comme la dyslipidémie. D'après les résultats de ce rapport, l'apport énergétique journalier a augmenté de 2202 Kcal en 1970 à 3031 Kcal en 2001, une augmentation de la part des lipides en particulier invisibles et saturés, ainsi qu'une diminution de la consommation des fibres alimentaires[135].

Cependant, le traitement diététique, efficace et peu coûteux, constitue une étape nécessaire et indispensable en prévention primaire. De plus, en prévention secondaire, la diététique reste un élément complémentaire indispensable au traitement médicamenteux.

Concernant l'activité physique, la majorité des participants ne pratiquaient pas d'activité physique, ce résultat est bien aligné aux résultats de l'enquête nationale sur les facteurs de risque communs des maladies non transmissibles réalisée en 2018 (STEPS 2018) et qui ont affirmé que 84.7% de la population cible ne pratiquait pas d'activité physique lors du temps libre, et ce pourcentage est plus important chez les femmes avec un pourcentage de 93%[136].

Ce mode de vie sédentaire est un facteur de risque cardiovasculaire important et un vrai problème de santé publique causant plus de deux millions de morts dans le monde. Par ailleurs, l'activité physique a un rôle préventif vis-à-vis du risque cardio-vasculaire et du risque d'événements coronariens majeurs. En outre, l'activité physique joue un rôle important dans l'amélioration du bilan lipidique notamment l'amélioration des taux de HDL et de triglycérides.

Augmenter le niveau habituel d'activité physique et limiter la sédentarité dans la population générale est donc un enjeu important de santé publique.

Pour ce qui est du tabagisme et de la consommation de l'alcool, 21% des participants sont des fumeurs et 6% consomment de l'alcool et quasiment la totalité sont de sexe masculin. Selon l'enquête 'STEPS 2018' qu'on a cité auparavant, la prévalence du tabagisme au Maroc était de 11.7% dont 23.4% des hommes et 0.3% des femmes et la fréquence la plus élevée de fumeurs quotidiens a été enregistrée dans les tranches d'âge 30-44 et 45-59. Concernant la consommation de l'alcool 92.9% de la population cible n'ont jamais consommé d'alcool de leur vie, la tranche d'âge de 30-44 ans est celle qui a enregistré le chiffre le plus important de consommation actuelle d'alcool 2.7%[136].

La consommation du tabac et de l'alcool est un facteur de risque important des maladies cardiovasculaires. Chez le fumeur, le risque de développer une maladie cardiovasculaire est 70% plus élevé que chez un non-fumeur. De plus, le tabagisme diminue le taux de cholestérol HDL et augmente le taux de LDL. Une consommation excessive de l'alcool modifie également le profil lipidique en augmentant la concentration des TG.

D'après les résultats de notre étude, on peut conclure que la majorité des participants ne respectent pas leur traitement hygiéno-diététique. Cependant, le respect des mesures hygiéno-diététiques a un rôle primordial dans la prise en charge de la dyslipidémie et une hygiène de vie saine et adaptée est nécessaire pour l'amélioration du profil lipidique et la réduction du risque cardiovasculaire.

•**L'automédication :**

La majorité des patients (96%) ont déclaré ne pas avoir eu recours à l'automédication pour traiter leur dyslipidémie et qu'ils sont conscients que la dyslipidémie est une maladie qui nécessite une prescription médicale pour un traitement médicamenteux.

En effet, la prise en charge de la dyslipidémie est réalisée suivant une démarche thérapeutique qui commence par l'exploration de l'anomalie lipidique et l'évaluation du risque cardiovasculaire, puis ensuite définir les objectifs thérapeutiques. Selon ces objectifs, le médecin décide de la stratégie thérapeutique à suivre pour traiter l'anomalie lipidique.

L'automédication peut être à l'origine d'une aggravation de l'état de santé du malade et comporte de multiples risques qui peuvent être liés à la personne, à la maladie ou encore au médicament lui-même. Par ailleurs, il est important de n'avoir recours à l'automédication que dans les cas les plus bénins.

•**La phytothérapie :**

La plupart des patients ayant participé à notre étude (66%) ont eu recours à la phytothérapie pour améliorer leur profil lipidique. Les plantes les plus utilisées par ces patients étaient les feuilles d'olivier, l'aubergine, la caroube, le palmier dour, l'armoise et le romarin. Ces résultats sont en cohérence avec

plusieurs études confirmant que 70 à 80% des marocains font appel aux plantes médicinales pour se faire soigner, 60% d'entre eux sont de sexe féminin et plus de 50% sont analphabètes et âgées de plus de 50 ans[137].

Généralement, les principales raisons de l'usage de ce type de thérapie sont :

- L'expérience, jugée positive, d'un autre patient.
- Réduire la part des traitements médicamenteux.
- En tant que complément thérapeutique.
- Le faible coût des plantes.

Il est indéniable que la phytothérapie a des effets curatifs et préventifs pour un grand nombre de maladies et d'infections, et peut aider dans le contrôle de multiples maladies liées à la circulation du sang telles que l'HTA. De plus, plusieurs plantes médicinales sont utilisées pour le traitement des maladies coronariennes et la réduction du niveau de cholestérol dans le sang. En revanche, l'utilisation des plantes n'est pas sans danger et toute erreur de manipulation peut aboutir à une substance toxique qui abîmera d'autres organes et serait même létale. Des études sur les effets indésirables de la phytothérapie ont montré que la majorité des effets nocifs des plantes médicinales sont rapportés à une erreur d'identification, une contamination involontaire, à un surdosage ou à une interaction avec les médicaments. Par conséquent, la consultation d'un professionnel est nécessaire avant d'entamer une phytothérapie[137].

•Dyslipidémies et maladies cardiovasculaires :

D'après les résultats de notre étude, on constate que 60% des participants souffrent d'une maladie cardiovasculaire, ainsi que la majorité de ces patients dyslipidémiques ont déjà eu une complication cardiovasculaire. Ces résultats sont appuyés par la littérature. En effet, la littérature concernant la relation entre le CT ou le LDL-C et le risque cardiovasculaire est particulièrement riche. Les études de cohorte remontent aussi loin que 1962 notamment l'étude de Framingham. En outre, un grand nombre d'études ont été publiées ces 50 dernières années. Ils ont montré que la relation entre le cholestérol total, le LDL-C ou le HDL et le risque coronaire est linéaire et que la dyslipidémie est un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires[138].

De multiples méta-analyses ont confirmé qu'une diminution de 1 mmol/l de cholestérol total est associée à une baisse de la moitié de la mortalité coronaire chez les sujets de 40 à 49 ans, d'un tiers chez les sujets de 50 à 69 ans et d'un sixième chez les sujets âgés de plus de 70 ans. Une augmentation de 0,3 mmol/l de plus de HDL-cholestérol était également associée à une diminution d'un tiers de la mortalité par cardiopathies ischémiques[139].

En 2020, l'EAS (European Atherosclerosis Society) a publié un consensus d'expert qui repose sur l'analyse de 200 études incluant plus de 2 millions de participants avec un suivi de plus de 20 millions personnes-année et plus de 150 000 évènements CV. La conclusion de cette analyse était la mise en évidence de l'implication directe du LDL-C et des autres particules lipidiques riches en Apo lipoprotéine-B notamment les VLDL, IDL et Lp(a) dans le développement des maladies cardiovasculaires athéromateuses.

Cette analyse a mis le point également sur l'effet bénéfique du traitement de la dyslipidémie sur la maladie et les complications cardiovasculaires[140]. Cela confirme les résultats obtenus dans notre étude. En effet, 70% des patients ayant déjà eu des complications cardiovasculaires ont affirmé que c'était avant le traitement de l'anomalie lipidique.

Selon plusieurs études, le traitement par statines a révolutionné la thérapeutique cardiovasculaire. D'importants essais dont les résultats ont été publiés ont démontré les avantages du traitement par une statine tant pour la prévention primaire que pour la prévention secondaire de la maladie vasculaire[141]. Les résultats de l'étude HPS (Heart Protection Study) renseignent abondamment sur l'importance de la réduction du taux de C-LDL dans la population générale. Dans l'ensemble de cette étude, menée auprès de plus de 20 000 sujets, on a observé que le traitement quotidien par 40 mg de simvastatine a permis une réduction de 27 % la fréquence des événements cardiovasculaires et de 25 % celle des accidents vasculaires cérébraux[142].

Selon la méta-analyse CTT (Cholesterol Treatment Trialists), qui portait sur plus de 170 000 sujets traités par une statine, chaque réduction de 1,0 mmol/L du taux de C-LDL entraîne une réduction d'environ 20 % de la fréquence des événements cardiovasculaires, et qu'il était possible d'atteindre ces cibles de façon sécuritaire, peu importe le taux initial de C-LDL[143].

Bien que le traitement des dyslipidémies soit bénéfique pour la réduction des maladies et du risque cardiovasculaire. Cette réduction proportionnelle du risque diminuait avec l'augmentation de la pression artérielle, du fait que les effets absolus et de la pression artérielle étaient approximativement additifs.

L'association dyslipidémie et HTA augmente le risque cardiovasculaire et favorise le processus atherosclérotique qui est la cause principale des maladies cardiovasculaires. Selon une méta-analyse portant sur plus d'un million de personnes, les décès par coronaropathie et d'AVC augmentent d'une façon linéaire et progressive avec l'augmentation de la pression artérielle. Avec chaque augmentation de 20 mm Hg de la pression artérielle, le risque d'événement coronaire fatal est multiplié par deux[144]. D'après les résultats de l'étude Interheart réalisée en 2004, l'hypertension artérielle était fortement associée à l'infarctus du myocarde avec un risque attribuable de 17.9%[145].

Le diabète de type 2 constitue un autre facteur de risque important des maladies cardiovasculaires. L'association d'une dyslipidémie avec le diabète est fréquente. En effet, la dyslipidémie touche près de 50% des patients diabétiques type 2 aggravant ainsi le risque de complications cardiovasculaires chez ces patients déjà à haut risque cardio vasculaire. Les anomalies lipidiques associées au diabète type 2 sont typiques associant une hypertriglycérémie à un taux bas de HDL-C. Pour la prévention des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques type 2, le contrôle de ces anomalies est l'un des objectifs thérapeutiques primordiaux[146]. Un grand nombre d'études ont montré que les personnes diabétiques ont un risque de complications cardiovasculaires 3 à 4 fois plus élevé que celui des personnes exemptes de diabète. En outre, il a été établi qu'une intervention multifactorielle, portant en particulier sur l'évolution de la pression artérielle et des lipides plasmatiques, conduit à une réduction très significative du risque cardiovasculaire chez les patients ayant un diabète de type 2[147].

L'ensemble de ces études, qu'on a cité auparavant, confirment les résultats de notre enquête montrant que le diabète et l'hypertension artérielle sont les pathologies les plus fréquentes, avec respectivement 59% et 47%, chez les patients atteint de dyslipidémie ayant participé à notre étude.

V. NOUVELLES RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDEMIES :

V-1 - Stratégie de prise en charge des dyslipidémies :

La prise en charge des dyslipidémies a prouvé son rôle essentiel dans la prévention des maladies cardiovasculaires. De ce fait, les recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies ont été mises à jour par les Sociétés Européennes d'Athérosclérose (EAS) et de Cardiologie (ESC) en 2019. Ces nouvelles recommandations révisent certains concepts et mettent en avant de nouveaux.

➤ Risque Cardiovasculaire total :

L'évaluation initiale du niveau de risque cardiovasculaire constitue le préalable indispensable à la prise en charge des dyslipidémies. Le risque cardiovasculaire totale est évalué par le diagramme SCORE qui évalue la mortalité à 10 ans. Les tranches d'âge 40 et 70 ans sont créées dans le diagramme SCORE des nouvelles recommandations par rapport aux recommandations ESC 2016.

L'imagerie a pris beaucoup d'importance dans les recommandations récentes. L'évaluation par échographie carotidienne et/ou fémorale de la charge athéromateuse et la mesure au scanner du score calcique sont recommandées pour évaluer le risque chez les patients à risque bas ou intermédiaire.

Pour le bilan lipidique, les dosages du CT, non-HDL-C, LDL, HDL et TG sont recommandés pour l'estimation du risque et la prise en charge des dyslipidémies. En outre, les nouvelles recommandations mettent en avant le dosage d'apolipoprotéine B dans le dépistage, le diagnostic et la prise en charge

des dyslipidémies, ainsi que pour l'évaluation du risque en particulier chez les patients obèses ou avec syndrome métabolique, diabétiques, avec hypertriglycémie ou taux très faible de LDL-C[148].

➤ **Objectifs thérapeutiques : Le taux cible de LDL-cholestérol :**

Après les nouvelles observations expérimentales, cliniques, et épidémiologiques qui ont permis de mettre en évidence l'effet bénéfique des interventions de modification des lipides sur la réduction du risque cardiovasculaire. Le groupe de travail de l'EAS/ESC a recommandé de nouveaux objectifs à atteindre en termes de LDL-C pour l'ensemble des catégories de risques.

Le LDL-C cible est désormais :

- Inférieur à 0.55g/L en prévention secondaire ou chez les patients à très haut risque.
- Inférieur à 0.7g/L chez les patients à haut risque.
- Inférieur à 1g/L chez les patients à risque modéré.
- Inférieur à 1.16g/L chez les patients à bas risque[149].

➤ **Stratégies thérapeutiques :**

Concernant le traitement médicamenteux pour la prise en charge des dyslipidémies, l'utilisation des statines à dose maximale tolérée est recommandée afin d'atteindre l'objectif de LDL-C. Elles sont aussi recommandées en première intention dans les hypertriglycémies (TG>2g/L).

Dans le cas des patients n'ayant pas atteint les objectifs en dépit de doses maximales tolérées de statines, les nouvelles recommandations mettent en avant

la combinaison de thérapies par l'association de l'ézétimibe avec les statines.

Depuis peu, les inhibiteurs des PCSK9 sont rentrés dans la pharmacopée des traitements permettant de diminuer le taux de LDL-C. En effet, les auteurs recommandent l'administration de cette molécule en association aux statines et à l'ézétimibe en prévention secondaire et chez les hypercholestérolémies familiales en cas de non atteinte des objectifs de LDL-C avec une dose maximale tolérée de statines et d'ézétimibe[148].

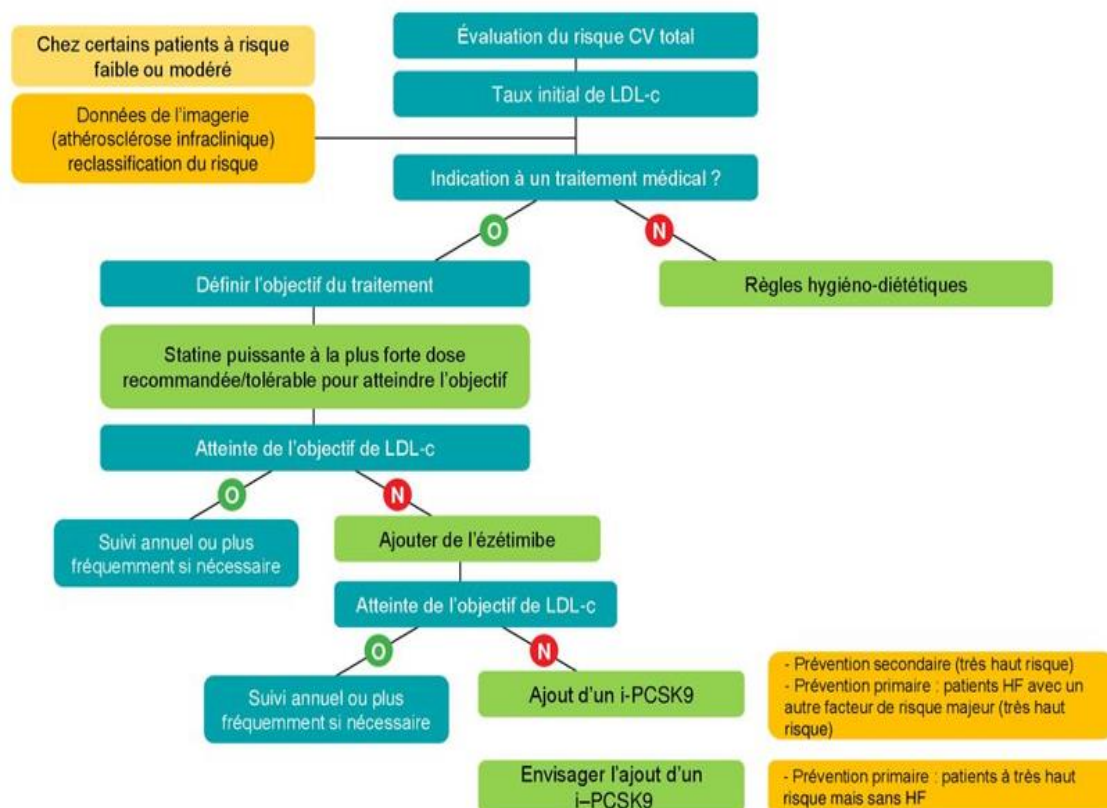


Figure 38 : Algorithme de traitement médical pour réduire le taux de LDL-C[113].

➤ **Surveillance :**

Il est recommandé de vérifier le bilan lipidique tous les trois mois jusqu'à ce que l'objectif de LDL-C souhaité soit atteint. Une fois l'objectif atteint, un contrôle annuel est suffisant. Cependant, chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu ou chez les patients à très haut risque, des contrôles plus fréquents sont nécessaires afin de pouvoir adapter rapidement le traitement si nécessaire[149].

V-2 -Nouvelle prescriptive médicamenteuse :

➤ **Les Inhibiteurs de la Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (anti-PCSK9) :**

Les inhibiteurs de la PCSK9 constituent une nouvelle approche pour réduire les lipoprotéines de basse densité cholestérol. C'est en 2003 qu'une nouvelle mutation qui augmente l'activité de l'enzyme PCSK9 a été identifiée dans la maladie familiale héréditaire d'hypercholestérolémie. Cette découverte a permis de mettre en lumière le rôle de cette protéine dans le recyclage du LDL-R et a conduit au développement d'anticorps monoclonaux inhibiteurs. Dans les recommandations de l'ESC 2019, il est conseillé d'envisager la prescription d'un anti-PCSK9 en prévention secondaire et aussi précocement que possible après l'évènement CV, dans le cas où l'objectif de LDL-c n'est pas atteint sous bithérapie par statines à dose maximale tolérée et ézétimibe[94].

- **Mécanisme d'action :**

Le PCSK9 est un enzyme qui régule la dégradation du récepteur des LDL en réponse aux concentrations de cholestérol dans la cellule. Le PCSK9 se lie à une partie extracellulaire du récepteur des LDL. L'Apo lipoprotéine B100, protéine structurale des LDL et ligand du récepteur des LDL, se lie à un autre site du récepteur des LDL.

Après son internalisation dans l'hépatocyte, le récepteur des LDL est acheminé vers un lysosome, où il peut soit subir une dégradation, soit être recyclé à la surface de l'hépatocyte. Le PCSK9 empêche le récepteur des LDL de former une conformation fermée, augmentant ainsi la sensibilité du récepteur à la dégradation enzymatique. Les récepteurs des LDL qui ne sont pas liés au PCSK9 sont donc plus susceptibles d'être recyclés à la surface des cellules.

Les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 se fixent au niveau ou à proximité du site de liaison du PCSK9 au récepteur des LDL. Dans les études précliniques, cela inhibe l'interaction du PCSK9 avec le récepteur des LDL. L'inhibition de la PCSK9 signifie qu'un plus grand nombre de récepteurs de LDL seront recyclés à la surface de la cellule. Cela augmente nettement la clairance des LDL et réduit considérablement le cholestérol LDL plasmatique, ainsi que l'Apo lipoprotéine B100.

Du fait, de la longue demi-vie plasmatique des anticorps monoclonaux, une dose unique d'un anticorps anti-PCSK9 peut supprimer la concentration plasmatique de cholestérol LDL pendant plusieurs semaines. Des injections répétées entraînent une réduction durable d'environ 50 à 70 % par rapport à la ligne de base, en monothérapie ou en association avec une statine[150].

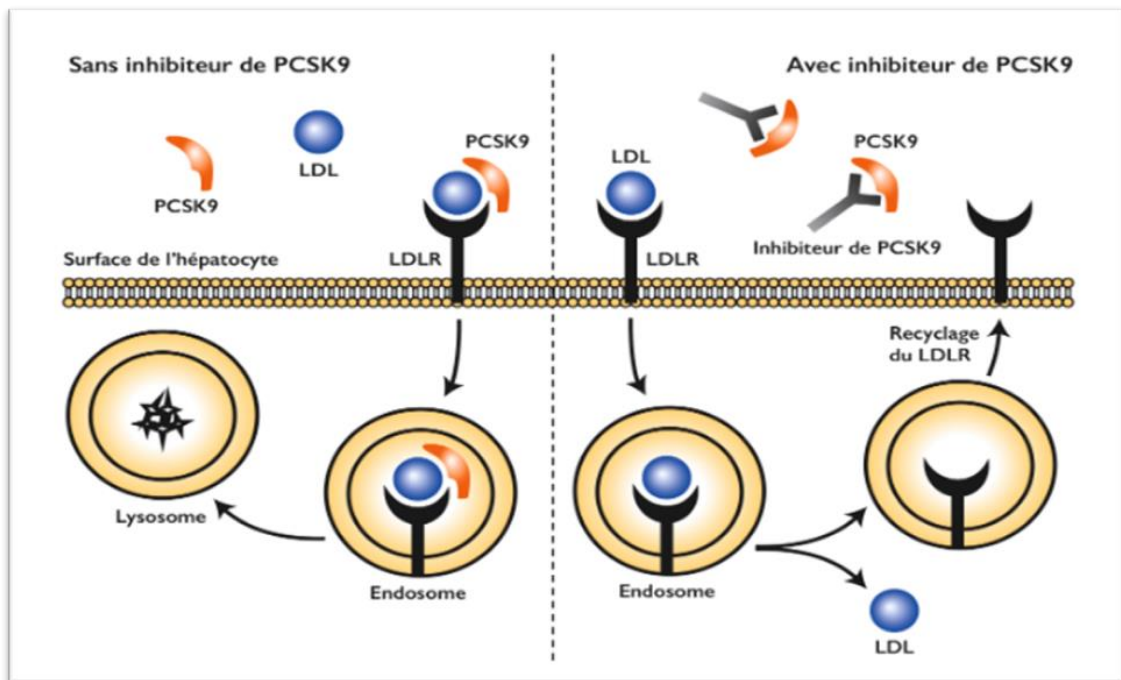


Figure 39 : Mécanisme d'action des anti-PCSK9[151].

- **Indications :**

Les inhibiteurs de PCSK9 sont particulièrement bénéfiques dans le traitement des patients hypercholestérolémiques familiaux qui ne tolèrent pas les statines ou qui présentent un taux élevé de LDL-C malgré un traitement par statine toléré au maximum. En outre, ils peuvent être indiqués en bithérapie avec une statine à faible dose, compte tenu du fait que les traitements par statines à faible dose et à forte dose ont donné une efficacité similaire lorsqu'ils sont associés à des inhibiteurs de PCSK. De plus, un traitement par statines à faible dose permet d'éviter les effets secondaires des statines.

Les inhibiteurs de PCSK9 sont également indiqués chez les patients dyslipidémiques ayant des antécédents de maladies cardiaques ou d'accidents vasculaires.

- **Contre-indications :**

Les inhibiteurs de PCSK9 sont contre-indiqués chez les patients qui développent des réactions d'hypersensibilité graves, telles que des vascularites d'hypersensibilité ou des réactions allergiques nécessitant une hospitalisation lors de leur utilisation[152].

- **Effets indésirables :**

Les effets secondaires indésirables peuvent inclure :

- Des réactions au site d'injection notamment : érythème, démangeaison, gonflement, douleur ou sensibilité.
- Une rhinopharyngite.
- Il convient de noter que les effets indésirables les plus fréquents menant à l'abandon du traitement sont la myalgie, les nausées et les étourdissements.
- Pas de risque accru de troubles cognitifs[152].

- **Précautions d'emploi :**

Le prescripteur doit revérifier le LDL-C après avoir commencé le traitement par des inhibiteurs de PCSK9[153].



Conclusion

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde et représentent un réel problème de santé du publique. L'évolution de la morbi-mortalité cardiovasculaire est associée de façon croissante et linéaire à plusieurs facteurs de risque modifiables. De ce fait, la prévention d'un risque de survenue d'accidents cardiovasculaires nécessite une évaluation du risque cardiovasculaire globale ainsi qu'une prise en charge multifactorielle.

Les dyslipidémies constituent un facteur de risque important des maladies cardiovasculaires. En effet, les anomalies lipidiques favorisent le processus de l'athérosclérose qui est la source de multiples complications cardiovasculaires graves. D'où la nécessité de la prise en charge des dyslipidémies dans la prévention des maladies cardiovasculaires.

La prise en charge des dyslipidémies repose en prévention primaire sur une modification du mode de vie par la mise en place de règles hygiéno-diététiques adaptées. Ensuite, un traitement médicamenteux hypolipémiant est associé si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint.

En effet, l'arrivée de nouvelles thérapeutiques comme les statines, les fibrates, l'ézétimibe et les anti- pcsk9 a révolutionné la thérapeutique cardiovasculaire et a permis de réduire significativement le risque cardiovasculaire et ainsi d'améliorer le pronostic des patients. Cependant, une mauvaise observance des règles hygiéno-diététiques et du traitement entraîne une réduction de l'efficacité de la prise en charge.

Ses connaissances, et son positionnement stratégique dans la chaîne de soins, permettent au pharmacien d'officine de jouer un rôle fondamental dans l'accompagnement et l'éducation thérapeutique du patient chronique pour aboutir à une prise en charge optimale adaptée à son mode de vie et sa représentation de la maladie.



RÉSUMÉ :

Titre : Traitement des dyslipidémies en prévention des maladies cardiovasculaires : Nouvelles recommandations.

Auteur : EL FATOUHI Yasser

Directeur de la thèse : Pr. TADLAOUI Yasmina

Mots clés : Dyslipidémie, Athérosclérose, maladies cardiovasculaires, prise en charge.

Les lipides jouent un rôle indispensable dans le fonctionnement de l'organisme tout en assurant plusieurs rôles, notamment le stockage d'énergie, la synthèse des hormones stéroïdiennes, le transport et l'absorption des vitamines. En revanche, un apport excessif de lipides est néfaste pour l'organisme.

La dyslipidémie se définit par une augmentation du cholestérol plasmatique, des triglycérides ou par un taux de cholestérol HDL bas. Ces anomalies lipidiques constituent un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires. En effet les sujets dyslipidémiques sont les plus susceptibles de développer une athérosclérose qui est à l'origine de plusieurs complications cardiovasculaires telles que l'accident vasculaire cérébral ischémique, les maladies coronaires et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. D'après les résultats de notre étude réalisée sur 100 patients atteints de dyslipidémie, la fréquence des maladies et complications cardiovasculaires chez ces patients était assez élevée avec un pourcentage supérieur à 60%. Cependant, 70% de ces sujets dyslipidémiques ayant déjà eu une complication cardiovasculaire ont déclaré que c'était avant le début de la prise en charge de la dyslipidémie et la majorité ont remarqué une amélioration après le début du traitement. En effet, les résultats de notre enquête ont confirmé l'association des anomalies lipidiques au maladie cardiovasculaire, et le bénéfice de la prise en charge des dyslipidémies dans la prévention des complications cardiovasculaires. Cette prise en charge repose en premier temps sur la mise en place de règles hygiéno-diététiques et en cas où les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints, l'instauration un traitement médicamenteux hypolipémiant est nécessaire.

L'objectif de notre enquête était d'évaluer la prévalence des maladies cardiovasculaires chez les participants atteints de dyslipidémie, ainsi que d'évaluer l'efficacité de la prise en charge de la dyslipidémie dans la prévention des maladies cardiovasculaires.

SUMMARY

Title: Treatment of dyslipidemia in the prevention of cardiovascular disease: new recommendations.

Author: EL FATOUHI Yasser

Thesis director: Pr. TADLAOUI Yasmina

Keywords: Dyslipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disease, treatment.

Lipids play an indispensable role in the functioning of the body by performing many tasks, including energy storage, synthesis of steroid hormones, transport and absorption of vitamins. On the other hand, excessive fat intake is harmful to the body.

Dyslipidemia is defined as an increase in plasma cholesterol, triglycerides or a low HDL cholesterol level. These lipid abnormalities are a major risk factor for cardiovascular disease. Indeed, dyslipidemic subjects are the most likely to develop atherosclerosis, which is the cause of several cardiovascular complications such as ischemic stroke, coronary artery disease and obliterating arteriopathy of the lower limbs. According to the results of the study carried out on 100 patients with dyslipidemia, the frequency of cardiovascular diseases and complications in these patients was quite high with a percentage higher than 60%. However, 70% of these dyslipidemic subjects who had already had a cardiovascular complication declared that it was before the beginning of the dyslipidemia treatment and the majority noticed an improvement after the beginning of the treatment. Indeed, the results of our study confirmed the association of lipid abnormalities with cardiovascular disease, and the benefit of dyslipidemia treatment in preventing cardiovascular complications. This management is based primarily on the implementation of hygienic and dietary rules and in case the therapeutic objectives are not achieved, the introduction of a drug treatment of hypolipidemic is necessary.

The objective of our study was to assess the prevalence of cardiovascular diseases in participants with dyslipidemia and to evaluate the effectiveness of dyslipidemia management in the prevention of cardiovascular diseases.

ملخص

العنوان : علاج اضطراب الشحوم في الدم في الوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية : توصيات جديدة.

الكاتب : ياسر الفتوحى .

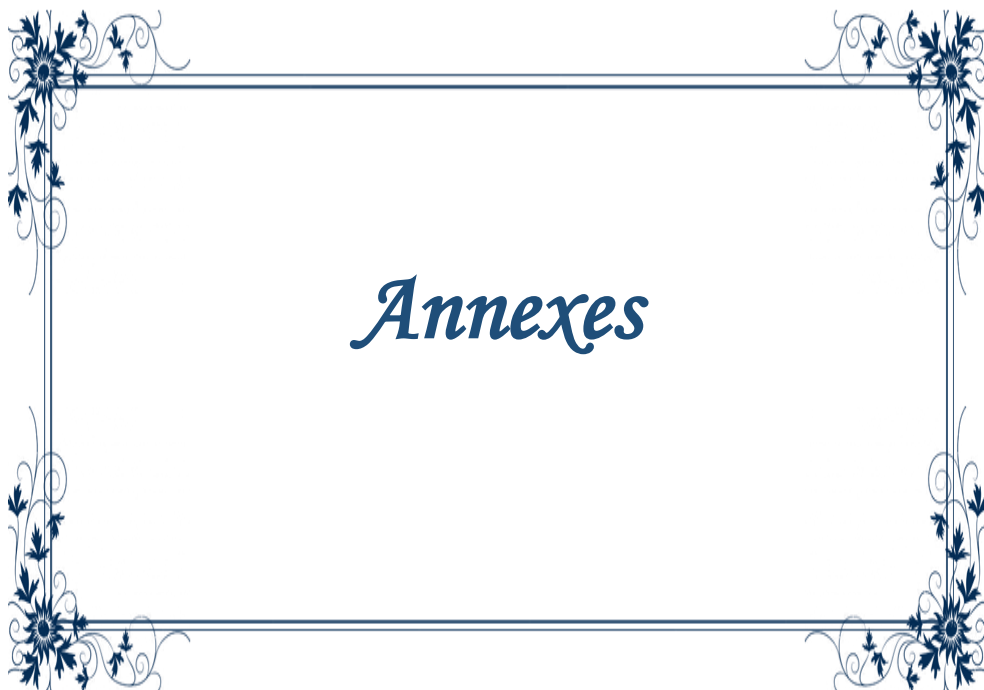
المشرف : الأستاذة ياسمينه تدلاوي .

الكلمات الأساسية : اضطراب الدهون في الدم - تصلب الشرايين - امراض القلب و الأوعية الدموية - علاج.

تلعب الدهون دورًا لا غنى عنه في عمل الجسم، حيث أنها تساهم في تخزين الطاقة ، وتوليف هرمونات الستيرويد، ونقل الفيتامينات وامتصاصها. لكن الإفراط في تناول الدهون ضار بالجسم.

يعرف اضطراب الدهون في الدم بارتفاع في نسب الكوليسترول و/ أو الدهون الثلاثية أو انخفاض الكوليسترول النافع. يشكل اضطراب الدهون في الدم مشكلة صحية حقيقية وعامل خطر رئيسي لأمراض القلب والأوعية الدموية. في الواقع، فإن الأشخاص الذين يعانون من اضطراب الدهون في الدم هم أكثر المرضى عرضة للإصابة بتصلب الشرايين وهو سبب العديد من المضاعفات مثل السكتة الدماغية ومرض الشريان التاجي ومرض انسداد الشرايين الطرفية. وفقًا لنتائج الدراسة التي أجريتها على 100 مريض يعانون من اضطراب الدهون في الدم، كان معدل الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية ومضاعفاتها مرتفعًا بنسبة تزيد عن 60%. ومع ذلك ، صرح 70% من هؤلاء الأشخاص الذين عانوا من مضاعفات قلبية وعائية سابقا ان ذلك كان قبل بدء علاج اضطراب الدهون في الدم ولاحظ الغالبية تحسنًا بعد بدء العلاج.

في الواقع، أكدت نتائج الدراسة التي أجريتها ارتباط اضطراب الدهون في الدم بأمراض القلب والأوعية الدموية ، وفائدة علاجها في الوقاية من مضاعفات القلب والأوعية الدموية. يتضمن هذا العلاج في البداية تدابير صحية وقائية، وفي حالة عدم تحقيق الأهداف العلاجية، فمن الضروري إنشاء علاج دوائي خافض للدهون. كان الهدف من الدراسة التي أجريتها هو تقييم انتشار الأمراض القلبية الوعائية لدى المشاركين المصابين باضطراب الدهون في الدم، وكذلك تقييم فعالية علاجها في الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية.



Evaluation du traitement de la dyslipidémie dans la prévention des risques cardiovasculaires

Ce questionnaire est élaboré pour les patients dyslipidémiques ayant des complications cardiovasculaires.

Le but est d'évaluer l'efficacité du traitement de la dyslipidémie prescrit au Maroc dans la prévention des risques cardiovasculaires .



marwaprint2018@gmail.com (non partagé) [Changer de compte](#)



Brouillon enregistré

Sexe

☐ Masculin

☐ Féminin

Âge

Votre réponse

Avez-vous des proches souffrant d'une dyslipidémie ?

☐ Oui

☐ Non

Depuis combien de temps êtes-vous sous traitement de la dyslipidémie ?

Votre réponse



Quels sont les médicaments que vous prenez pour traiter la dyslipidémie ?

Votre réponse

Avez-vous déjà ressenti des effets indésirables après la prise de ces médicaments ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, lesquels ?

Votre réponse

Respectez-vous les posologies et les heures de prise du traitement ?

- ☒ Oui
- ☐ Non

Effacer la sélection

Avez-vous une hygiène de vie saine ?

- ☐ Régime alimentaire
- ☐ Activité physique
- ☐ Tabagisme
- ☐ Alcool



Avez-vous déjà eu recours à l'automédication pour traiter la dyslipidémie ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, quels médicaments avez vous pris ?

Votre réponse

Avez-vous déjà eu recours à la phytothérapie ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, quel produit ?

Votre réponse

Souffrez-vous d'une maladie cardiovasculaire ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, quels médicaments prenez-vous pour traiter cette maladie ?

Votre réponse



Avez-vous déjà eu une complication cardiovasculaire?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, c'était avant ou après le début du traitement de la dyslipidémie?

- ☐ Avant
- ☐ Après

Avez-vous remarqué une amélioration après la prise en charge de la dyslipidémie?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Souffrez-vous d'autres maladies ?

Votre réponse

Envoyer

[Effacer le formulaire](#)

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. [Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Règles de confidentialité](#)

Google Forms





Bibliographie

- [1] J. L. M. Björkegren et A. J. Lusis, « Atherosclerosis: Recent developments », *Cell*, vol. 185, n° 10, p. 1630-1645, mai 2022, doi: 10.1016/j.cell.2022.04.004.
- [2] R. Garg, S. Aggarwal, R. Kumar, et G. Sharma, « Association of atherosclerosis with dyslipidemia and co-morbid conditions: A descriptive study », *J. Nat. Sci. Biol. Med.*, vol. 6, n° 1, p. 163-168, 2015, doi: 10.4103/0976-9668.149117.
- [3] M. H. Moghadasian, J. J. Frohlich, et B. M. McManus, « Advances in Experimental Dyslipidemia and Atherosclerosis », *Lab. Invest.*, vol. 81, n° 9, Art. n° 9, sept. 2001, doi: 10.1038/labinvest.3780331.
- [4] D. Zodda, R. Giammona, et S. Schifilliti, « Treatment Strategy for Dyslipidemia in Cardiovascular Disease Prevention: Focus on Old and New Drugs », *Pharmacy*, vol. 6, n° 1, Art. n° 1, mars 2018, doi: 10.3390/pharmacy6010010.
- [5] « Chapitre des lipides (Madoui).pdf ». Disponible sur: [https://fsnv.univ-setif.dz/images/telecharger/SA/Chapitre%20des%20lipides%20\(Madoui\).pdf](https://fsnv.univ-setif.dz/images/telecharger/SA/Chapitre%20des%20lipides%20(Madoui).pdf)
- [6] T. Züllig, M. Trötzmüller, et H. C. Köfeler, « Lipidomics from sample preparation to data analysis: a primer », *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 412, n° 10, p. 2191-2209, 2020, doi: 10.1007/s00216-019-02241-y.
- [7] C. Colette et L. Monnier, « Acides gras : classification, fonction et équilibre entre les différentes familles: Fatty acids: Classification, function and balance between the different families », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 5, n° 3, p. 237-245, juin 2011, doi: 10.1016/S1957-2557(11)70234-6.
- [8] « Acides_Gras_-2012.pdf ». Disponible sur: https://www.cerin.org/wp-content/uploads/2017/01/Acides_Gras_-2012.pdf

- [9] « L'importance des acides gras monoinsaturés dans l'alimentation ». <https://www.la-vie-naturelle.com/blog/post/acides-gras-monoinsatures> .
- [10] P. Guesnet, J.-M. Alessandri, P. Astorg, F. Pifferi, et M. Lavialle, « Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI) », *Ol. Corps Gras Lipides*, vol. 12, n° 5-6, p. 333-343, sept. 2005, doi: 10.1051/ocl.2005.0333.
- [11] « UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD FACULTE DE MEDECINE DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM ».
- [12] « Lipids and Carbohydrates.pdf ». Disponible sur: <https://www.rcsdk12.org/cms/lib04/NY01001156/Centricity/Domain/5368/Lipids%20and%20Carbohydrates.pdf>
- [13] « Lipidsynt10.pdf ». Disponible sur: <http://calamar.univ-ag.fr/deugsv/Documents/Cours/Bioch-Zinsou/Lipidsynt10.pdf>
- [14] « Determination of triglycerides with special emphasis on biosensors: a review - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23932946/>.
- [15] A. Chait et S. Subramanian, *Hypertriglyceridemia: Pathophysiology, Role of Genetics, Consequences, and Treatment*. MDText.com, Inc., 2019. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK326743/>
- [16] K. Scordo et K. A. Pickett, « CE: Triglycerides Do They Matter? », *AJN Am. J. Nurs.*, vol. 117, n° 1, p. 24-31, janv. 2017, doi: 10.1097/01.NAJ.0000511539.37103.0b.
- [17] L.-H. Li, E. P. Dutkiewicz, Y.-C. Huang, H.-B. Zhou, et C.-C. Hsu, « Analytical methods for cholesterol quantification », *J. Food Drug Anal.*, vol. 27, n° 2, p. 375-386, avr. 2019, doi: 10.1016/j.jfda.2018.09.001.

- [18] D. S. Schade, L. Shey, et R. P. Eaton, « Cholesterol Review: A Metabolically Important Molecule », *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.*, vol. 26, n° 12, p. 1514-1523, déc. 2020, doi: 10.4158/EP-2020-0347.
- [19] « Les origines du cholestérol », *Medipedia*. <https://medipedia.be/fr/exces-de-cholesterol/comprendre/les-origines-du-cholesterol> .
- [20] « Qu'est ce que des 'Phospholipides' ? – Nutranat ». <https://nutranat.com/quest-ce-que-des-phospholipides/> .
- [21] « Phospholipide : définition et explications », *AquaPortail*. <https://www.aquaportail.com/definition-4531-phospholipide.html> .
- [22] J. E. Vance, « Phospholipid synthesis and transport in mammalian cells », *Traffic Cph. Den.*, vol. 16, n° 1, p. 1-18, janv. 2015, doi: 10.1111/tra.12230.
- [23] R. Lordan, A. Tsoupras, et I. Zabetakis, « Phospholipids of Animal and Marine Origin: Structure, Function, and Anti-Inflammatory Properties », *Molecules*, vol. 22, n° 11, p. 1964, nov. 2017, doi: 10.3390/molecules22111964.
- [24] P. R. Kiela et F. K. Ghishan, « Physiology of Intestinal Absorption and Secretion », *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 30, n° 2, p. 145-159, avr. 2016, doi: 10.1016/j.bpg.2016.02.007.
- [25] S. Lecleire, « Digestion et absorption des nutriments », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 43, n° 1, p. 45-50, févr. 2008, doi: 10.1016/S0007-9960(08)70279-7.
- [26] M. M. Hussain, « Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation »:, *Curr. Opin. Lipidol.*, vol. 25, n° 3, p. 200-206, juin 2014, doi: 10.1097/MOL.0000000000000084.

- [27] E. Masson, « Métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez l'homme », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1297616/metabolisme-des-lipides-et-des-lipoproteines-chez-> .
- [28] J. M. Collins *et al.*, « De novo lipogenesis in the differentiating human adipocyte can provide all fatty acids necessary for maturation », *J. Lipid Res.*, vol. 52, n° 9, p. 1683-1692, sept. 2011, doi: 10.1194/jlr.M012195.
- [29] F. Ameer, L. Scandiuzzi, S. Hasnain, H. Kalbacher, et N. Zaidi, « De novo lipogenesis in health and disease », *Metabolism*, vol. 63, n° 7, p. 895-902, juill. 2014, doi: 10.1016/j.metabol.2014.04.003.
- [30] D. Langin, « Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome », *Pharmacol. Res.*, vol. 53, n° 6, p. 482-491, juin 2006, doi: 10.1016/j.phrs.2006.03.009.
- [31] S. M. Houten et R. J. A. Wanders, « A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 33, n° 5, p. 469-477, oct. 2010, doi: 10.1007/s10545-010-9061-2.
- [32] « Cholestérol. Structure, transport, كوليستيرون », *takween*. <https://www.takween.com/JMOL/cholesterol-lipides.html> .
- [33] A. Jonas et M. C. Phillips, « CHAPTER 17 - Lipoprotein structure », in *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes (Fifth Edition)*, D. E. Vance et J. E. Vance, Éd. San Diego: Elsevier, 2008, p. 485-506. doi: 10.1016/B978-044453219-0.50019-2.
- [34] R. Saile et H. Taki, « Cholestérol, lipoprotéines et athérosclérose : de la biochimie à la physiopathologie », *Technol. Lab.*, vol. 2, n° 2, Art. n° 2, 2007. Disponible sur: <https://revues.imist.ma/index.php/technolab/article/view/323>

- [35] R. L. Jackson, J. D. Morrisett, et A. M. Gotto, « Lipoprotein structure and metabolism », *Physiol. Rev.*, vol. 56, n° 2, p. 259-316, avr. 1976, doi: 10.1152/physrev.1976.56.2.259.
- [36] R. W. Mahley, T. L. Innerarity, S. C. Rall, et K. H. Weisgraber, « Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. », *J. Lipid Res.*, vol. 25, n° 12, p. 1277-1294, déc. 1984, doi: 10.1016/S0022-2275(20)34443-6.
- [37] R. A. Davis, « Chapter 14 Lipoprotein structure and secretion », in *New Comprehensive Biochemistry*, vol. 20, D. E. Vance et J. E. Vance, Éd. Elsevier, 1991, p. 403-426. doi: 10.1016/S0167-7306(08)60342-7.
- [38] D. R. Illingworth, « Lipoprotein metabolism », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 22, n° 1, p. 90-97, juill. 1993, doi: 10.1016/s0272-6386(12)70173-7.
- [39] S. Lund-Katz, L. Liu, S. Thuahnai, et M. Phillips, « High density lipoprotein structure », *Front. Biosci. J. Virtual Libr.*, vol. 8, p. d1044-54, juin 2003, doi: 10.2741/1077.
- [40] D. Champain, « Métabolisme des lipoprotéines et biomarqueurs dans les maladies cardiovasculaires », p. 132.
- [41] B. Vergès, « Le métabolisme des lipoprotéines », p. 7, 2018.
- [42] E. Masson, « Métabolisme des lipoprotéines de haute densité (HDL) », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/688209/metabolisme-des-lipoproteines-de-haute-densite-hdl> .
- [43] N. Pappan et A. Rehman, *Dyslipidemia*. StatPearls Publishing, 2022. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>
- [44] K. L et L. C, « Dyslipidemia », *Ann. Intern. Med.*, vol. 167, n° 11, mai 2017, doi: 10.7326/AITC201712050.

- [45] A. Pirillo, M. Casula, E. Olmastroni, G. D. Norata, et A. L. Catapano, « Global epidemiology of dyslipidaemias », *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 18, n° 10, p. 689-700, oct. 2021, doi: 10.1038/s41569-021-00541-4.
- [46] « Roy_Nathalie_2020_memoire.pdf ». Disponible sur:
https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/25670/Roy_Nathalie_2020_memoire.pdf?sequence=2&isAllowed=y
- [47] R. J. Havel, « Classification of the Hyperlipidemias », *Annu. Rev. Med.*, vol. 28, n° 1, p. 195-209, 1977, doi: 10.1146/annurev.me.28.020177.001211.
- [48] C. des enseignants d'endocrinologie maladie diabète et, *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques: Réussir son DFASM - Connaissances clés*. Elsevier Health Sciences, 2021.
- [49] S. Santamarina-Fojo, « The Familial Hyperchylomicronemia Syndrome: New Insights Into Underlying Genetic Defects », *JAMA*, vol. 265, n° 7, p. 904, févr. 1991, doi: 10.1001/jama.1991.03460070086049.
- [50] « Xanthomes éruptifs et thérapie au laser », *SIFSOF*, 17 mars 2022.
<https://fr.sifsof.com/clinical-apps/eruptive-xanthomas-and-laser-therapy/>.
- [51] F. Civeira, « Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia », *Atherosclerosis*, vol. 173, n° 1, p. 55-68, mars 2004, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.010.
- [52] M. Moser, B. Gencer, et N. Rodondi, « Prise en charge des dyslipidémies en 2014 », p. 6.
- [53] « Dyslipidémies 2014 Dr BOUZELMAT 11/09/ ppt video online télécharger ». <https://slideplayer.fr/slide/2986898/> .

- [54] E. Le Bidre, M. Delage, O. Lejars, M.-C. Machet, G. Lorette, et A. Maruani, « Xanthélasmas et xanthogranulomes juvéniles chez un garçon de sept ans », *Ann. Dermatol. Vénéréologie*, vol. 136, n° 10, p. 723-726, oct. 2009, doi: 10.1016/j.annder.2009.01.017.
- [55] O. Y. Bello-Chavolla *et al.*, « Familial Combined Hyperlipidemia: Current Knowledge, Perspectives, and Controversies », *Rev. Investig. Clínica*, vol. 70, n° 5, p. 1094, oct. 2018, doi: 10.24875/RIC.18002575.
- [56] M. Nouvel, A. Sassolas, et P. Moulin, « Prise en charge des hypertriglycérémies sévères », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 7, n° 5, p. 421-429, oct. 2013, doi: 10.1016/S1957-2557(13)70531-5.
- [57] W. Xanthélasma Xantomes, Hépatopathie, Ezetimibe, Mylène, Médications, Xanthomes éruptifs, « Approche des troubles lipidiques - ppt video online télécharger ». <https://slideplayer.fr/slide/7973172/> .
- [58] P. A. M. Journal, « <https://> ». <https://> .
- [59] D. Vodnala, M. Rubenfire, et R. D. Brook, « Secondary Causes of Dyslipidemia », *Am. J. Cardiol.*, vol. 110, n° 6, p. 823-825, sept. 2012, doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.062.
- [60] E. Masson, « Dyslipidémies secondaires », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/237378/dyslipidemies-secondaires> .
- [61] J. P. Beressi, « Choix d'un antihypertenseur dans l'HTA associée à une dyslipidémie », p. 4, 1998.
- [62] P. M. Tulkens, « Systèmes endocriniens 5. Androgènes, oestrogènes, progestagènes », p. 42, 2013.
- [63] F. L. Dunn, « Plasma Lipid and Lipoprotein Disorders in IDDM », *Diabetes*, vol. 41, n° Supplement_2, p. 102-106, oct. 1992, doi: 10.2337/diab.41.2.S102.

- [64] B. Vergès, « Physiopathologie de la dyslipidémie du diabète de type 2 : nouvelles perspectives », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 13, n° 2, p. 140-146, mars 2019, doi: 10.1016/S1957-2557(19)30043-4.
- [65] O. S. Descamps et A. Persu, « Maladies rénales chroniques et dyslipidémies », *Louvain Med.*, vol. 129, n° 5, p. 169, 2010.
- [66] Département de Pharmacie, Faculté de médecine d'Alger, Université d'Alger 1 Benyoucef Benkhedda, Algérie, N. Ould Bessi, D. Bouaichi, N. Habak, A. Chikouche, et Département de médecine, Faculté de médecine d'Alger, Université d'Alger 1 Benyoucef Benkhedda, Algérie., « Hyperlipidemia and diagnosis of nephrotic syndrome, a case report », *Batna J. Med. Sci. BJMS*, vol. 8, n° 1, p. 85-87, juin 2021, doi: 10.48087/BJMScr.2021.8116.
- [67] F. Boccara, J. Capeau, M. Caron, C. Vigouroux, et A. Cohen, « VIH, antirétroviraux, dyslipidémie et risque cardiovasculaire », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 3, n° 1, p. 59-64, janv. 2009, doi: 10.1016/S1957-2557(09)70106-3.
- [68] A. Furber, « Évaluer le risque cardio-vasculaire global, un enjeu majeur », *Actual. Pharm.*, vol. 60, n° 610, p. 18-21, nov. 2021, doi: 10.1016/j.actpha.2021.08.013.
- [69] P. Gallois et J.-P. Vallée, « Des données pour décider en médecine générale ».
- [70] D. Laura, « Risque cardiovasculaire global en prévention primaire et secondaire : évaluation et prise en charge en médecine de premier recours », 2021.
- [71] « Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/r_1497591/fr/methodes-d-evaluation-du-risque-cardio-vasculaire-global .

- [72] J. Blacher et D. Agnoletti, « Échelles de risque cardiovasculaire: Cardiovascular risk scales », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 5, n° 3, p. 287-293, juin 2011, doi: 10.1016/S1957-2557(11)70241-3.
- [73] « FRS_fr_2017_fnl1.pdf ». Disponible sur:
https://ccs.ca/app/uploads/2020/12/FRS_fr_2017_fnl1.pdf
- [74] R. M. Conroy *et al.*, « Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project », *Eur. Heart J.*, vol. 24, n° 11, p. 987-1003, juin 2003, doi: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3.
- [75] J.-L. Paul et B. Baudin, « Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2009, n° 409, p. 41-50, févr. 2009, doi: 10.1016/S1773-035X(09)70199-6.
- [76] K. Kobiyama et K. Ley, « Atherosclerosis: A Chronic Inflammatory Disease With an Autoimmune Component », *Circ. Res.*, vol. 123, n° 10, p. 1118-1120, oct. 2018, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313816.
- [77] J. Bonnet, « Athérosclérose », *EMC - Cardiol.-Angéiologie*, vol. 2, n° 4, p. 436-458, nov. 2005, doi: 10.1016/j.emcaa.2005.09.011.
- [78] F. C. Cassidy *et al.*, « Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Human Bone Marrow Stromal Cell Number and Phenotypic Characteristics », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, n° 7, p. 2476, avr. 2020, doi: 10.3390/ijms21072476.
- [79] M. Rafieian-Kopaei, M. Setorki, M. Douadi, A. Baradaran, et H. Nasri, « Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes », *Int. J. Prev. Med.*, vol. 5, n° 8, p. 927-946, août 2014.
- [80] J. Dimastromatteo, « Evaluation de radiotraceurs spécifiques de la plaque d'athérome vulnérable et de l'angiogenèse myocardique ».

- [81] « LDL cholestérol et athérosclérose : toujours plus ? » <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/LDL-cholesterol-et-atherosclerose-toujours-plus>.
- [82] J. Emmerich et P. Bruneval, *L'athérosclérose*. John Libbey Eurotext, 2000.
- [83] L. La Sala, F. Prattichizzo, et A. Ceriello, « The link between diabetes and atherosclerosis », *Eur. J. Prev. Cardiol.*, vol. 26, n° 2_suppl, p. 15-24, déc. 2019, doi: 10.1177/2047487319878373.
- [84] G. Siasos *et al.*, « Smoking and Atherosclerosis: Mechanisms of Disease and New Therapeutic Approaches », *Curr. Med. Chem.*, vol. 21, n° 34, p. 3936-3948, nov. 2014.
- [85] F. Lovren, H. Teoh, et S. Verma, « Obesity and Atherosclerosis: Mechanistic Insights », *Can. J. Cardiol.*, vol. 31, n° 2, p. 177-183, févr. 2015, doi: 10.1016/j.cjca.2014.11.031.
- [86] S. Kovacic et M. Bakran, « Genetic Susceptibility to Atherosclerosis », *Stroke Res. Treat.*, vol. 2012, p. e362941, mars 2012, doi: 10.1155/2012/362941.
- [87] J. J. Man, J. A. Beckman, et I. Z. Jaffe, « Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis », *Circ. Res.*, vol. 126, n° 9, p. 1297-1319, avr. 2020, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315930.
- [88] S. A. Amidou, « Epidémiologie des maladies cardiovasculaires en population générale rurale au Bénin: Cohorte Tanvè Health Study (TAHES) », 2018.
- [89] H. Akoudad et H. Benamer, « Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde », *EMC - Cardiol.-Angéiologie*, vol. 1, n° 1, p. 49-67, févr. 2004, doi: 10.1016/j.emcaa.2003.12.003.
- [90] L. Bendriss et A. Khatouri, « Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Fréquence des étiologies cardiovasculaires documentées par un bilan cardiovasculaire approfondi. À propos de 110 cas », *Ann. Cardiol. Angéiologie*, vol. 61, n° 4, p. 252-256, août 2012, doi: 10.1016/j.ancard.2012.04.011.

- [91] V. Aboyans, M.-A. Sevestre, I. Désormais, P. Lacroix, G. Fowkes, et M. H. Criqui, « Épidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs », *Presse Médicale*, vol. 47, n° 1, p. 38-46, janv. 2018, doi: 10.1016/j.lpm.2018.01.012.
- [92] « annexes.pdf ». Disponible sur:
<https://solidariteessante.gouv.fr/IMG/pdf/annexes.pdf>
- [93] A. J. Berberich et R. A. Hegele, « A Modern Approach to Dyslipidemia », *Endocr. Rev.*, vol. 43, n° 4, p. 611-653, juill. 2022, doi: 10.1210/endrev/bnab037.
- [94] C. M. Yelnik et É. Bruckert, « Hypercholestérolémie, du dépistage au traitement : quelle prise en charge, pour qui et pour quel bénéfice », *Rev. Médecine Interne*, vol. 42, n° 10, p. 707-713, oct. 2021, doi: 10.1016/j.revmed.2020.11.007.
- [95] M. Farnier, « Nouvelles recommandations sur la prise en charge des dyslipidémies », *Presse Médicale*, vol. 47, n° 9, p. 769-774, sept. 2018, doi: 10.1016/j.lpm.2018.09.002.
- [96] B. Vergès, « Prise en charge des dyslipidémies : quelles nouvelles recommandations? », *Arch. Mal. Coeur Vaiss. - Prat.*, vol. 2017, n° 261, p. 3-8, oct. 2017, doi: 10.1016/j.amcp.2017.07.004.
- [97] F. Pillon, « Prise en charge des dyslipidémies, nouvelles recommandations », *Actual. Pharm.*, vol. 57, n° 577, p. 36-40, juin 2018, doi: 10.1016/j.actpha.2018.04.008.
- [98] « strategie_dyslipidemie_final_2.pdf ». Disponible sur:
https://www.hug.ch/sites/interhug/files/2022-10/strategie_dyslipidemie_final_2.pdf

- [99] R. Mbundu Ilunga, C. Helbling, L. Favre, et T.-H. Collet, « Prise en charge de la dyslipidémie liée à l'obésité : une approche centrée sur l'alimentation », *Rev. Médicale Suisse*, vol. 14, n° 599, p. 627-632, 2018, doi: 10.53738/REVMED.2018.14.599.0627.
- [100] G. Maillan, V. Ratsimbazafy, et M. Javerliat, « Les traitements diététiques des dyslipidémies », *Actual. Pharm. Hosp.*, vol. 6, n° 23, p. 16-17, août 2010, doi: 10.1016/S1769-7344(10)70289-4.
- [101] « Dyslipidemie_-_AFSSAPS_2005.pdf ». Disponible sur: https://www.nice.cnge.fr/IMG/pdf/Dyslipidemie_-_AFSSAPS_2005.pdf
- [102] P. André, M. Six, C. Grison, et D. Metron, « Intérêt d'une activité physique adaptée pour la correction des facteurs de risque cardiovasculaire chez le sujet coronarien », *Kinésithérapie Rev.*, vol. 13, n° 135, p. 23-28, mars 2013, doi: 10.1016/j.kine.2012.12.070.
- [103] « 30_cholesterol_juin2018.pdf ». Disponible sur: https://sqha2.hypertension.qc.ca/wpcontent/uploads/2018/10/30_cholesterol_juin2018.pdf
- [104] « 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia ». <https://www.kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2019.188> (consulté le 20 janvier 2023).
- [105] E. H. Moriguchi, Y. Fusegawa, H. Tamachi, et Y. Goto, « Effects of smoking on HDL subfractions in myocardial infarction patients: effects on lecithin-cholesterol acyltransferase and hepatic lipase », *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.*, vol. 195, n° 3, p. 139-143, janv. 1991, doi: 10.1016/0009-8981(91)90134-x.

- [106] W. Y. Craig, G. E. Palomaki, et J. E. Haddow, « Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data », *BMJ*, vol. 298, n° 6676, p. 784-788, mars 1989, doi: 10.1136/bmj.298.6676.784.
- [107] W. Jeong, « Association between dual smoking and dyslipidemia in South Korean adults », *PloS One*, vol. 17, n° 7, p. e0270577, 2022, doi: 10.1371/journal.pone.0270577.
- [108] V. Ratsimbazafy, « Prise en charge des dyslipidémies », *Actual. Pharm. Hosp.*, vol. 6, n° 23, p. 7, août 2010, doi: 10.1016/S1769-7344(10)70287-0.
- [109] G. Maillan, V. Ratsimbazafy, et M. Javerliat, « Rappels sur la prise en charge du patient dyslipidémique », *Actual. Pharm. Hosp.*, vol. 6, n° 23, p. 8-15, août 2010, doi: 10.1016/S1769-7344(10)70288-2.
- [110] C. R. Sirtori, « The pharmacology of statins », *Pharmacol. Res.*, vol. 88, p. 3-11, oct. 2014, doi: 10.1016/j.phrs.2014.03.002.
- [111]! « 1103!_rdp8_DOSSIER_cariou », 2011.
- [112] S. Faure, « Statines », *Actual. Pharm.*, vol. 50, n° 504, p. 49-52, mars 2011, doi: 10.1016/S0515-3700(11)70914-4.
- [113] F. Mach *et al.*, « 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk », *Eur. Heart J.*, vol. 41, n° 1, p. 111-188, janv. 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [114] J. Shepherd, « Mechanism of action of fibrates », *Postgrad. Med. J.*, vol. 69 Suppl 1, p. S34-41, 1993.
- [115] B. Staels, J. Dallongeville, J. Auwerx, K. Schoonjans, E. Leitersdorf, et J. C. Fruchart, « Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism », *Circulation*, vol. 98, n° 19, p. 2088-2093, nov. 1998, doi: 10.1161/01.cir.98.19.2088.

- [116] G. Singh et R. Correa, « Fibrate Medications », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Disponible sur:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547756/>
- [117] S. Faure, « Fibrates », *Actual. Pharm.*, vol. 50, n° 505, p. 51-54, avr. 2011, doi: 10.1016/S0515-3700(11)70943-0.
- [118] « normolipémiants ».
- [119] « DailyMed - CHOLESTYRAMINE powder, for suspension ».
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9269d9ba-d791-4865-8a39-abd1733d79bd> .
- [120] B. A. P. Phan, T. D. Dayspring, et P. P. Toth, « Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update », *Vasc. Health Risk Manag.*, vol. 8, p. 415-427, 2012, doi: 10.2147/VHRM.S33664.
- [121] « DailyMed - EZETIMIBE- ezetimibe tablet ».
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c07fe2e0-dad4-48b5-8a07-7d57a4035ccd> .
- [122] « Résumé des Caractéristiques du Produit ». <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0304798.htm> .
- [123] A. Gille, E. T. Bodor, K. Ahmed, et S. Offermanns, « Nicotinic Acid: Pharmacological Effects and Mechanisms of Action », *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 48, n° 1, p. 79-106, févr. 2008, doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094746.
- [124] A. Fredenrich, « L'acide nicotinique dans le traitement des dyslipidémies », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 2, n° 1, p. 28-31, janv. 2008, doi: 10.1016/S1957-2557(08)70006-3.

- [125] « DailyMed - NIACIN tablet ». <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5fcee58-e54d-43c1-8abb-33fee69d663#warnskel> .
- [126] Z. Ben Hdia *et al.*, « EPIDEMIOLOGIE DE LA DYSLIPIDEMIE EN TUNISIE.Etude Hammam Sousse Sahloul Heart Study (HSHS 3)* », *Tunis. Médicale*, vol. 100, n° 4, p. 323-334, avr. 2022.
- [127] Y. Lu *et al.*, « Prevalence of Dyslipidemia and Availability of Lipid-Lowering Medications Among Primary Health Care Settings in China », *JAMA Netw. Open*, vol. 4, n° 9, p. e2127573, sept. 2021, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.27573.
- [128] E. Masson, « Dyslipidémies de la femme après 50 ans : le rôle de l'âge et de la ménopause », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/218586/dyslipidemies-de-la-femme-apres-50ans-le-role-de-l> .
- [129] A. Yahia-Berrouiguet, M. Benyoucef, K. Meguenni, et M. Brouri, « Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie): Prevalence of cardiovascular risk factors: A survey at Tlemcen (Algeria) », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 3, n° 3, p. 313-319, juin 2009, doi: 10.1016/S1957-2557(09)74761-3.
- [130] M. Farnier, « Traitements des dyslipidémies : moyens pharmacologiques. Indications et recommandations thérapeutiques », *EMC - Endocrinol. - Nutr.*, vol. 7, p. 1-11, janv. 2010, doi: 10.1016/S1155-1941(10)55301-0.
- [131] E. Masson, « Hypercholestérolémie, du dépistage au traitement : quelle prise en charge, pour qui et pour quel bénéfice », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1414548/hypercholesterolemie-du-depistage-au-traitement> -q .

- [132] E. Bruckert, J. Labreuche, D. Deplanque, P.-J. Touboul, et P. Amarenco, « Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis », *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 57, n° 2, p. 267-272, févr. 2011, doi: 10.1097/FJC.0b013e318202709f.
- [133] M. Y. Achouri, F. Tounsi, M. Messaoud, A. Senoussaoui, et A. Ben Abdelaziz, « Prévalence de la mauvaise observance thérapeutique chez les diabétiques de type 2 en Afrique du Nord. Revue systématique et méta-analyse. », *Tunis. Médicale*, vol. 99, n° 10, p. 932-945, oct. 2021.
- [134] S. A. Mhammedi, F. Hamdi, M. Benabdelhak, Y. Bentata, et I. Haddiya, « L'observance thérapeutique: un autre défi à relever chez l'hémodialysé chronique », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 33, 2019, doi: 10.11604/pamj.2019.33.28.9448.
- [135] F. Allali, « Nutrition Transition in Morocco », *Integr. J. Med. Sci.*, vol. 4, p. 70-73, mai 2017, doi: 10.15342/ijms.v4is.145.
- [136] « Rapport de l'enquête Stepwise.pdf ». Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Documents/2019/05/Rapport%20de%20l%20enqu%C3%AAt%20Stepwise.pdf>
- [137] A. A. Zeggwagh, Y. Lahlou, et Y. Bousliman, « Enquete sur les aspects toxicologiques de la phytothérapie utilisée par un herboriste à Fes, Maroc », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 14, p. 125, mars 2013, doi: 10.11604/pamj.2013.14.125.1746.
- [138] J. Ferrières, « Dyslipidémies et risque cardiovasculaire : données épidémiologiques », *EMC - Endocrinol. - Nutr.*, vol. 7, n° 4, p. 1-8, janv. 2010, doi: 10.1016/S1155-1941(10)51268-X.

- [139] Prospective Studies Collaboration *et al.*, « Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 370, n° 9602, p. 1829-1839, déc. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4.
- [140] « Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel | European Heart Journal | Oxford Academic ».
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/24/2313/5735221>.
- [141] Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group, « Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels », *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, n° 19, p. 1349-1357, nov. 1998, doi: 10.1056/NEJM199811053391902.
- [142] R. Collins, J. Armitage, S. Parish, P. Sleight, R. Peto, et Heart Protection Study Collaborative Group, « MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 361, n° 9374, p. 2005-2016, juin 2003, doi: 10.1016/s0140-6736(03)13636-7.
- [143] B. C *et al.*, « Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 376, n° 9753, nov. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

- [144] « Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12493255/> (consulté le 22 février 2023).
- [145] S. Yusuf *et al.*, « Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 364, n° 9438, p. 937-952, sept. 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- [146] C. de LIMOGES, « → B. TANGUY, V. ABOYANS ».
- [147] L. Monnier, J.-L. Schlienger, et C. Colette, « Recommandations récentes dans les dyslipidémies du diabétique : commentaire à partir de trois cas cliniques », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 15, n° 3, p. 329-339, mai 2021, doi: 10.1016/j.mmm.2021.02.015.
- [148] F. Mach *et al.*, « Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies ».
- [149] « esc2019_document-3.pdf ». Disponible sur: http://www.stcccv.org.tn/files/esc2019_document-3.pdf
- [150] M. M. Page, et G. F. Watts, « PCSK9 inhibitors – mechanisms of action », *Aust. Prescr.*, vol. 39, n° 5, p. 164-167, oct. 2016, doi: 10.18773/austprescr.2016.060.
- [151] T.-H. Collet, « Inhibiteurs de PCSK9 », *2017 1745*, vol. 17, n° 45, p. 979-986, nov. 2017.

- [152] R. Chaudhary, J. Garg, N. Shah, et A. Sumner, « PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy », *World J. Cardiol.*, vol. 9, n° 2, p. 76-91, févr. 2017, doi: 10.4330/wjc.v9.i2.76.
- [153] B. Pokhrel, W. C. Yuet, et S. N. Levine, « PCSK9 Inhibitors », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448100/>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفيع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 037

سنة : 2023

علاج اضطراب الشحوم في الدم في الوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية: توصيات جديدة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2023/ /

من طرف

السيد ياسر الفتوحي
المزاد في 20 دجنبر 1997 بالرباط

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : اضطراب الدهون في الدم؛ تصلب الشرايين؛ أمراض القلب والأوعية الدموية؛ علاج

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

السيدة ياسمين تدلاوي

أستاذة في الصيدلة السريرية

السيدة إيمان زكرياء

أستاذة في علم الأدوية والعقاقير

السيد أحمد كاويزي

أستاذ في طب الأطفال

السيد عز الدين ابراهيمي

أستاذ في علم التكنولوجيا الحيوية

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

عضو

عضو