



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



Année: 2023

Thèse N°: 28

LES HYPERCHOLESTOROLEMIES : TraiTemenT medicamenTeux et non medicamenteux

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Imad NACHIT

Né le 02 Février 1993 à Khémisset

Ancien Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés: Le cholestérol; Athérosclérose; l'exploration d'anomalies lipidiques;
Prise en charge; Le pharmacien

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ

الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ (٣٢)

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم

إِذَا سَأَلْتَ فَاسْأَلِ اللَّهَ
وَإِذَا اسْتَعَنْتَ فَاسْتَعِنْ بِاللَّهِ

رواه الترمذي وصححه الألباني



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

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 BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

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 – [Doyen de la FMPR](#)

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mat.](#)

[Orangers Rabat](#)

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National](#)

[PV Rabat](#)

Décembre 1992

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

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

[Doyen FMPA](#)

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie

***Enseignant militaire**

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

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

Décembre 1996

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

[Rabat](#)

Novembre 1997

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

[Rabat](#)

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie

****Enseignant militaire***

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRIS 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. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phthisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

****Enseignant militaire***

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. JABOUIRIK Fatima
 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*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie

****Enseignant militaire***

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 Noureddine
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*

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. 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
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie

****Enseignant militaire***

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

Rabat

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

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
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

****Enseignant militaire***

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
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
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
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
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

****Enseignant militaire***

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

Médecine interne
Pharmacologie **Directrice du Méd. Phar.**
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la**

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation **Dir. ERSSM**
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

****Enseignant militaire***

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*
 Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

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

JUIN 2017

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

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

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
 Hyg.
 Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
 Pr. TADILI Sidi Jawad

Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
 Rhumatologie

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 O.R.L

Microbiologie
 Cardiologie
 Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 O.R.L
 Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
 Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Médecine interne
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

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. ELALAOUI 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

Hyg.

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Pr. ATOUF OUFAA

Pr. BAKALI Youness

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

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

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

****Enseignant militaire***

Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces





Je dédié cette thèse

A mon cher père

NACHIT Abdellah

*Aucune dédicace ne saurait exprimer la reconnaissance, le respect et l'amour que
je vous porte.*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude, mon amour et mon profond
Respect.*

*En ce jour, j'espère être à la hauteur de tes attentes
et espérances, car pour moi, tu as été et tu seras toujours mon idole.*

Vous êtes pour moi l'exemple du sérieux et de la droiture.

*Puisse Dieu, le tout puissant, te prêter longue vie,
santé et bonheur.*

Je t'aime énormément.

A ma très chère maman

BAJTIT Fadma

A la plus douce des mamans.

*Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'une grande aide pour mener à
bien ma vie et mes études.*

*Tu as été très patiente, tu as passée de longues nuits et vécue des moments
d'angoisse pendant toutes mes années d'études, tu m'as comblée avec ta
tendresse et surtout de tes sacrifices.*

*Tu es pour moi la lumière qui guide mes routes et qui m'emmène au
chemin de la réussite.*

L'amour que je te porte dépasse les mots et les expressions.

Tu es mon exemple de droiture.

Puisse Dieu t'accorder santé et longue vie.

A mes chers frères karim et nabil

A ma chère sœur fatima,

*Pour votre soutien et vos encouragements,
puisse ce travail être le témoignage de ma profonde affection.*

*Que dieu vous comble de bonheur, de santé,
de succès et de prospérité dans votre vie et vous protège.*

A tous les oncles, tantes, cousins et cousines

Puisse ce travail témoigner de l'estime que je vous portes

A toutes mes amies et tous mes amis

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que
nous avons passé ensemble*

A tous mes proches et tous mes miens

Je dédie ce modeste travail



Remerciements



Mon maître et président de thèse

Monsieur le Professeur ZOUHDI Mimoun

***Chef de service du laboratoire central de Bactériologie à l'hôpital Ibn Sina –
Rabat.***

Le privilège que nous avons eu de bénéficier de votre enseignement très clair et précis et de vos qualités humaines constitue pour nous un grand exemple à suivre et un guide de référence.

Votre compétence, votre sérieux, et votre sens du devoir nous ont marqués énormément

C'est avec une profonde gratitude et une énorme joie que nous avons reçu votre acceptation de présider le jury de notre thèse en accordant votre confiance à notre travail.

C'est un très grand honneur que vous nous faites et nous en sommes très sensibles.

Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre grande considération.

A mon maître et rapporteur de thèse

Madame le professeur TELLAL Saida

***Professeur de Biochimie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de
Rabat.***

*C'est un très grand honneur de vous avoir comme rapporteur de thèse
Je vous remercie de m'avoir toujours accueillie, guidé, assisté, orienté dans toutes
les étapes de préparation de ce document, et de m'avoir accordé
de votre précieux temps*

Dieu vous bénisse et votre famille

Merci infiniment.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur DAMI Abdellah

Professeur de biochimie

*Un sincère remerciement que j'ai à vous transmettre pour avoir accepté de siéger
parmi ce jury et d'examiner ce travail.*

*Je reste très touchée par l'intérêt que vous avez accordé à ce travail en acceptant
de le juger.*

*Cher maître Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond
respect et de*

ma plus grande estime.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur GAOUZI Ahmed

Professeur de Pédiatrie

Je vous prie d'accepter, Monsieur le Professeur, mes sincères remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie du jury de ce travail. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'assurance de mes sentiments respectueux et dévoués.



Liste des Abréviations



Abréviations

ACAT	: Acyl-coenzyme A :cholestérol acyltransférase
Acétyl-CoA	: Acétyl coenzyme A
ADN	: acide désoxyribonucléique
AGPI	: acides gras polyinsaturés
AMP	: Adenosine monophosphate
ANSES	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
Apo	: Apolipoprotéine
ARN	: Acide RiboNucléique
ATP	: Adénosine triphosphate
AVC	: Accidents vasculaires cérébraux
BP	: blood pressure
CCL2	: Chemokines C–C motif chemokine ligand 2
CETP	: Cholesterol Ester Transfer Protein
CML	: cellules musculaires lisses
DFG	: débit de filtration glomérulaire
EAS	: European Atherosclerosis Society ¹
ESC	: European Society of Cardiology
FRCV	: facteurs de risque cardiovasculaire
GC	: Chromatographie en phase gazeuse
HAS	: Haute autorité de santé
HDL	: Hight- density lipoproteins
HepG2	: L'hépatite G2
HMG-CoA	: hydroxy-méthyl-glutaryl coenzyme A réductase
HPMC	: L'hydroxypropyl-méthylcellulose
IDL	: Intermediate- density lipoproteins
IFCC	: Fédération Internationale de Chimie Clinique et de Médecine de Laboratoire
IFNγ	: interféron γ
IL	: interleukines

IM	: infarctus du myocarde
IMC	: Index de masse corporelle
IPP	: isopentényl- pyrophosphate
LCAT	: Lecithin-cholesterol acyltransferase
LOX	: lectin-like oxidized LDL
Lp	: Lipoprotéine
LPL	: Lipoprotéine lipase
Lp-PLA2	: (lipoprotein-associated phospholipase A2)
LRP	: LDL receptor-related protein
LRR	: levure de riz rouge
MCV	: maladies cardiovasculaires
MEC	: matrice extracellulaire
MS	: spectrométrie de masse
NABM	: nomenclature des actes de biologie médicale
NADPH	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
OMS	: Organisation mondiale de santé
PAF-AH	: (platelet activating factor acetylhydrolase)
PEG	: polyéthylène glycol
PL	: phospholipides
PLTP	: Phospholipid Transfer Protein
RLO	: radicaux libres d'oxygène
SCORE	: Systematic Coronary Risk Estimation
SRE	: sterol regulatory element
SREBP	: Sterol regulator element-binding proteins
SREBP	: sterol regulatory element binding protein
TG	: Triglycérides
TG	: triglycérides.
TNFα	: facteur de nécrose tumorale α
VCAM	: Vascular cell adhesion protein
VLDL	: Very-low-density lipoproteins



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique de la molécule de cholestérol.....	6
Figure 2 : Synthèse du cholestérol.....	9
Figure 3 : Synthèse du Mévalonate	10
Figure 4 : Synthèse de l'Isopentényl- pyrophosphate IPP.....	10
Figure 5 : Formation du squalène	11
Figure 6 : Cyclisation et formation du cholestérol.....	12
Figure 7 : Schéma simplifié de la synthèse du cholestérol.....	13
Figure 8 : Régulation de la biosynthèse du cholestérol au niveau d'hépatocyte	14
Figure 9 : Régulation de la biosynthèse du cholestérol au niveau d'hépatocyte	15
Figure 10 : Régulation à long terme du cholestérol	16
Figure 11 : Structure des lipoprotéines.	17
Figure 12 : Récapitulatif des trois voies du métabolisme des lipoprotéines	22
Figure 13 : Teneur en cholestérol des principaux aliments riches	23
Figure 14 : Structure de la membrane cellulaire	24
Figure 15 : Xanthomes tendineux	27
Figure 16 : Arc cornéen	27
Figure 17 : Xanthélasma	28
Figure 18 : Schématisation d'une plaque d'athérome	30
Figure 19 : Territoires de l'athérosclérose	31
Figure 20 : Cellules endothéliales à l'entrée (ostium) d'une artère rénale	32
Figure 21 : Représentation schématique du transport des macromolécules plasmatiques par les vésicules endothéliales	33
Figure 22 : Représentation schématique des différentes étapes de la formation de la plaque d'athérosclérose	37
Figure 23 : Les différents stades du processus d'athérosclérose	39
Figure 24 : Schématisation de l'AVC thrombotique	41
Figure 25 : Schématisation de l'AVC hémorragique	42
Figure 26 : Schématisation de l'infarctus du myocarde	43
Figure 27 : Facteurs de risque influençant l'athérogenèse	45
Figure 28 : Table de SCORE	50
Figure 29 : Les couleurs des cases correspondent aux risques cardiovasculaires	51

Figure 30 : L'évaluation systématique du risque coronarien - version 2 (SCORE-2). Estimation du risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires dans les zones à faible risque pour les personnes âgées de 40 à 69 ans.	56
Figure 31 : Estimation du risque de morbimortalité cardiovasculaire à 10 ans dans les régions à faible risque pour les personnes entre 70 et 89 ans	57
Figure 32 : Aspects du sérum lors d'un bilan lipidique	61
Figure 33 : Échantillon lactescent	61
Figure 34 : Dosage du cholestérol total	62
Figure 35 : Dosage des triglycérides	63
Figure 36 : Lipoprotéinogramme d'un sujet normolipidémique obtenu après électrophorèse du sérum en gel d'agarose et coloration par le Noir Soudan.	69
Figure 37 : Structures des principaux phytostérols et phytostanols d'importance biologique	89
Figure 38 : β -sitostérol estérifié	90
Figure 39 : Structure chimique de la lovastatine.	92
Figure 40 : Résultats de la comparaison randomisée de LRR (traitement et placebo) sur les niveaux moyens de LDL et de cholestérol total	93
Figure 41 : Le chitosan, ou chitosane, est un polysaccharide dérivé de la chitine. Ces substances proviennent essentiellement des exosquelettes des crustacés ou des endosquelettes des céphalopodes.	94
Figure 42 : Structure du HPMC.....	95
Figure 43 : Structure chimique de la choline.	96
Figure 44 : Produits contenant du policosanol: canne à sucre et son de riz.....	97
Figure 45 : Structure chimique de la vitamine B ₃	98
Figure 46 : L'aubergine et le gombo	100
Figure 47 : Plantes et graines de psyllium blond et brun	102
Figure 48 : Structure chimique de la Gomme Guar	103
Figure 49 : Extrait de bulbe d' <i>Allium Sativum</i>	106
Figure 50 : Synthèse du cholestérol – Action de l'HMG-CoA	111
Figure 51 : Action des statines au niveau de la voie de biosynthèse du cholestérol	112
Figure 52 : Stratégie de prise en charge des intolérances musculaires aux statines. Schéma de prise en charge de l'intolérance aux statines adapté d'après les recommandations de l'EAS 2015	130
Figure 53 : Structure chimique du fénofibrate	132
Figure 54 : Structure chimique du ciprofibrate	132
Figure 55 : Les fibrates existents.	133
Figure 56 : Mécanisme d'action moléculaire des fibrates.....	134
Figure 57 : Formule de la colestyramine	136

Figure 58 : Formule de l'Ezetimibe	139
Figure 59 : Structure chimique d'acide nicotinique	141
Figure 60 : Rôle de PCSK9 dans la régulation de l'activité des LDL récepteurs et des taux de LDL circulantes	144
Figure 61 : Mécanisme d'action et inhibition de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9).....	146
Figure 62 : Représentation des différents sites d'injections possibles	147
Figure 63 : Recommandations de l'utilisation des inhibiteurs de PCSK9 chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale sans signe clinique de pathologie athéromateuse	149
Figure 64 : Recommandations de l'utilisation des inhibiteurs de PCSK9 chez les patients ayant une pathologie athéromateuse symptomatique	149
Figure 65 : Représentation du conditionnement de Repatha® en stylo	150
Figure 66 : Représentations graphiques du taux moyen de réduction du LDL-cholestérol selon les différentes doses d'AMG145 et placebo dans l'étude LAPLACE-TIMI 57	151
Figure 67 : Présentation des conditionnements de Praluent® en seringue et en stylo	154
Figure 68 : Représentation du taux moyen des variations du LDL-cholestérol (A) et de l'Apo B (B) par rapport à la référence, exprimé en %, en fonction du temps	156
Figure 69 : Représentation des variations des concentrations en fonction du temps de l'alirocumab (A), de PCSK9 libre (B) et du pourcentage de variations du taux de LDL-cholestérol en fonction du temps (C) (par rapport aux valeurs standards) selon les différents sites d'injection	157
Figure 70 : Mode d'action du lomitapide	161
Figure 71 : Arbre décisionnel possible pour le traitement de l'hypercholestérolémie	163
Figure 72 : Le mode d'action de l'acide bempédoïque et des principaux traitements hypolipémians sont illustrés sur la figure	164
Figure 73 : Effet de l'acide bempédoïque sur les taux de LDL-C après 12 semaines de traitement dans les études cliniques CLEAR de phase 3	166
Figure 74 : Le NICE a publié aujourd'hui (1er septembre 2021) un projet de directives finales recommandant l'utilisation de l'inclisiran (Leqvio, fabriqué par Novartis)	168
Figure 75 : Mécanisme d'action de L'Inclisiran	169

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques physico-chimiques des lipoprotéines humaines.	18
Tableau 2 : Principales apolipoprotéines (apo) humaines : expression tissulaire, distribution plasmatique et fonction.	19
Tableau 3 : Causes modifiables et non modifiables des MCV.....	49
Tableau 4 : Niveau de risque cardiovasculaire	52
Tableau 5 : Le tableau V récapitule les performances analytiques du dosage des paramètres de l'Exploration d'une anomalie lipidique.	66
Tableau 6 : Classification des dyslipoprotéinémies familiales selon Fredrickson et Lees	70
Tableau 7 : Objectifs et stratégies thérapeutiques	72
Tableau 8 : Classification des dyslipoprotéinémies familiales selon Fredrickson	73
Tableau 9 : Classification des hyperlipidémies primitives selon De Gennes	74
Tableau 10 : Caractéristiques des hypercholestérolémies polygénique et monogénique (HF).	75
Tableau 11 : Causes de dyslipidémies secondaires	80
Tableau 12 : Dyslipidémies iatrogènes : effets lipidiques	83
Tableau 13 Classification des statines	109
Tableau 14 : Propriétés pharmacocinétiques des statines	114
Tableau 15 : Schématisation des principales protéines impliquées dans le transport, le métabolisme et la pharmacodynamie des statines	114
Tableau 16 : Pourcentages moyens de réduction du LDL-C en fonction de la nature et de la dose de la statine (à partir de 164 essais randomisés contrôlés contre placebo) (d'après Law et al).....	116
Tableau 17 : Intensité des statines en termes de réduction de la concentration de LDLc, en fonction de leur posologie (HAS, 2017)	116
Tableau 18 : Influence des statines sur la mortalité des personnes âgées de 75 ans et plus.	119
Tableau 19 : Résultats d'études de prévention CV pour les statines	121
Tableau 20 : Principales molécules à risque d'interaction médicamenteuse avec les statines conduisant à une augmentation du risque de myalgies et de rhabdomyolyse	126
Tableau 21 : Taux des principaux effets indésirables de l'alirocumab dans les essais ODYSSEY FH I et FH I.....	158
Tableau 22 : Structure chimique de lomitapide	160
Tableau 23 : Inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) et inhibiteurs de la protéine trifonctionnelle mitochondriale (MTP) sur le marché	162
Tableau 24 : Les aliments à éviter	176
Tableau 25 : Les aliments à limiter	177
Tableau 26 : Les aliments à privilégier	177



Sommaire



Introduction	1
1 Première partie : Le cholestérol	4
1.1 Découverte du cholestérol	4
1.2 Définition	5
1.3 Structure	5
1.4 Métabolisme du cholestérol	6
1.4.1 Organes concernés	6
1.4.1.1 L'intestin	6
1.4.1.2 le foie	7
1.4.1.3 Les tissus périphériques	8
1.4.1.4 Les lipoprotéines	8
1.4.2 Biosynthèse du cholestérol	8
1.4.2.1 Formation du mévalonate	9
1.4.2.2 Conversion du mévalonate	10
1.4.2.3 Formation du squalène	11
1.4.2.4 Formation du Cholestérol	11
1.5 Régulation de la biosynthèse du cholestérol	13
1.5.1 Régulation à court terme au niveau du foie	13
1.5.2 Régulation à long terme ou la régulation transcriptionnelle	15
1.6 Transport du cholestérol	16
1.6.1 Les lipoprotéines	16
1.6.1.1 Structure	16
1.6.1.2 Les classes de lipoprotéines	18
1.6.1.3 Différentes apolipoprotéines	18
1.6.2 Métabolisme des lipoprotéines	20
1.6.2.1 La voie exogène : voie entérohépatique	20
1.6.2.2 La voie endogène	20
1.6.2.3 La voie inverse	21
1.7 Besoins et apports	22
1.8 Rôle de cholestérol	23
1.8.1 Rôle structural	23
1.8.2 Rôle métabolique	24
2 Deuxième partie : Hypercholestérolémie	26
2.1 L'hypercholestérolémie primaire	26
2.2 L'hypercholestérolémie familiale ou génétique	26
3 Troisième partie : Anomalies du métabolisme du cholestérol : athérosclérose	30
3.1 Définition	30
3.2 Localisation	31
3.3 Mécanisme de l'athérogénèse	32
3.3.1 Les étapes de la formation d'une plaque d'athérosclérose	32
3.3.2 Evolution de la plaque d'athérosclérose	37

3.4 Anatomopathologie	39
3.5 Pathologies liée à l'athérosclérose	41
3.5.1 L'accident vasculaire cérébral (AVC)	41
3.5.2 Infarctus cérébraux thrombotiques/ischémiques (80 à 85 % des cas).....	41
3.5.3 Les hémorragies cérébrales (15% des cas) et les hémorragies méningées (5% des cas) .	42
3.5.4 Maladies coronaires	42
3.6 Facteurs de risque d'athérosclérose	44
4 Quatrième partie Evaluation les risques cardiovasculaires : Les différentes recommandations.....	47
4.1 Recommandations de l'Afssaps, 2005.....	47
4.2 Recommandations européennes, 2011.....	47
4.3 Recommandations de BCGuidelines.ca (British Columbia), 2014.....	48
4.4 Consensus français, 2016.....	49
4.5 Recommandations HAS, (2017).....	50
4.6 L'essentiel des recommandations du 2021 de la Société européenne de cardiologie pour la prévention cardiovasculaire	53
5 Cinquième partie : Exploration d'une anomalie lipidique	59
5.1 Les indications.....	59
5.2 Prélèvement et conservation	59
5.3 Aspect du sérum	60
5.4 Phase analytique	62
5.4.1 Détermination des paramètres de première intention	62
5.4.1.1 Dosage du cholestérol total	62
5.4.1.2 Dosage des TG	63
5.4.1.3 Dosage du c-HDL.....	64
5.4.1.4 Détermination du cholestérol-LDL	65
5.4.1.5 Performances analytiques du dosage des paramètres de L'Exploration d'une anomalie lipidique (EAL).....	66
5.4.2 Paramètres de deuxième intention	66
5.4.2.1 Dosage de l'ApoA1 et B	66
5.4.2.2 Dosage de la lipoprotéine Lp(a)	67
5.4.2.3 Le lipidogramme	68
5.5 La phase post-analytique	70
5.5.1 Cholestérol total	70
5.5.2 Triglycérides	71
5.5.3 HDL-Cholestérol	71
5.5.4 LDL-cholestérol	71
5.6 Classification des hyperlipidémies	72
5.6.1 Dyslipidémies primitives	72
5.6.1.1 Classification selon Fredrickson	72
5.6.1.2 Classification selon DE GENNES.....	74
5.6.1.3 Les hypercholestérolémies pures	74
5.6.1.4 Hypercholestérolémie polygénique	74

5.6.1.5 Hypercholestérolémie monogénique familiale	75
5.6.1.6 Les hyperlipidémies mixtes	75
5.6.1.7 Les hypertriglycéridémies majeures	77
5.6.2 L'hypercholestérolémie secondaire	78
5.6.2.1 Causes endocriniennes.....	78
5.6.2.2 Affections hépatiques	80
5.6.2.3 Affections rénales	80
5.6.2.4 Troubles nutritionnels	81
5.6.2.5 Hypercholestérolémie iatrogènes	81
6 Sixième partie: Prise en charge des hypercholestérolémies	85
6.1 Mesures hygiéno-diététiques	85
6.2 Activité physique	85
6.3 Contrôle du poids	86
6.4 Alimentation	87
6.5 Traitement non médicamenteux de l'hypercholestérolémie.....	87
6.5.1 Produits présentés comme régulant la cholestérolémie.....	87
6.5.1.1 Les phytostérols	88
6.5.1.2 La levure de riz rouge.....	90
6.5.1.3 Le chitosane	93
6.5.1.4 L'hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMC)	95
6.5.1.5 La choline	96
6.5.1.6 Les policosanols	96
6.5.1.7 La vitamine B3: Niacine	97
6.5.2 Les aliments naturels visant à diminuer l'hypercholestérolémie.....	99
6.5.2.1 Les fibres de rhubarbes.....	101
6.5.2.2 L'avoine	101
6.5.2.3 Le psyllium	101
6.5.2.4 Le glucomannane de konjac.....	102
6.5.2.5 La gomme de Guar	103
6.5.3 Aliments prévenant l'oxydation du mauvais cholestérol	104
6.5.3.1 La papaye	105
6.5.3.2 La figue de barbarie	105
6.5.3.3 L'Ail (Allium sativum)	106
6.6 Traitement médicamenteux de L'hypercholestérolémie.....	107
6.6.1 Traitements conventionnels hypolipémiants.....	107
6.6.1.1 Les statines	107
6.6.1.1.1 Histoire.....	107
6.6.1.1.2 Définition	108
6.6.1.1.3 Les différentes statines.....	108
6.6.1.1.4 Choix de statines	110
6.6.1.1.5 Mécanisme d'action.....	110
6.6.1.1.6 Propriétés pharmacologiques	112

6.6.1.1.7 Pharmacocinetique.....	114
6.6.1.1.8 Efficacité sur les lipoprotéines plasmatiques	115
6.6.1.1.9 Indications	117
6.6.1.1.10 Effets indésirables.....	122
6.6.1.1.11 Suivi d'effets indésirables	123
6.6.1.1.12 Interactions médicamenteuses	124
6.6.1.1.13 Contre-indications	127
6.6.1.1.14 Intolérance aux statines	128
6.6.1.2 Les fibrates	132
6.6.1.2.1 Structures chimiques	132
6.6.1.2.2 Mécanisme d'action.....	133
6.6.1.2.3 Propriétés pharmacologiques	134
6.6.1.2.4 Indications.....	135
6.6.1.2.5 Contre-indications	135
6.6.1.2.6 Effets indésirables	135
6.6.1.2.7 Interactions médicamenteuses.....	135
6.6.1.3 Résine chélatrice des acides biliaires.....	136
6.6.1.3.1 Mécanisme d'action.....	136
6.6.1.3.2 Indications.....	137
6.6.1.3.3 Contre-indications	137
6.6.1.3.4 Effets indésirables	138
6.6.1.3.5 Interactions.....	138
6.6.1.4 Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol : L'ézétimibe	139
6.6.1.4.1 Mécanisme d'action	139
6.6.1.4.2 Indications	140
6.6.1.4.3 Effets indésirables et surveillance du traitement	140
6.6.1.5 L'acide nicotinique	141
6.6.1.5.1 Mécanisme d'action	141
6.6.1.5.2 Indications.....	141
6.6.1.6 Les LDL-aphérèses	142
6.6.2 Les nouveaux médicaments	142
6.6.2.1 Les anticorps monoclonaux anti-PCSK9	143
6.6.2.1.1 Le rôle de PCSK9	143
6.6.2.1.2 Mécanisme d'action.....	144
6.6.2.1.3 Mode d'administration.....	146
6.6.2.1.4 Interactions	147
6.6.2.1.5 Tolérance clinique et biologique des inhibiteurs de PCSK9.....	147
6.6.2.1.6 Recommandations d'utilisation des inhibiteurs de PCSK9	148
6.6.2.2 Evolocumab.....	150
6.6.2.2.1 Présentation	150
6.6.2.2.2 Indications	150
6.6.2.2.3 Posologie.....	152

6.6.2.2.4 Interactions.....	152
6.6.2.2.5 Effets indésirables	152
6.6.2.2.6 Surdosage.....	153
6.6.2.2.7 Conditions de prescription et de délivrance	153
6.6.2.2.8 Etudes	153
6.6.2.3 Alirocumab.....	154
6.6.2.3.1 Présentation.....	154
6.6.2.3.2 Indications.....	154
6.6.2.3.3 Posologie.....	155
6.6.2.3.4 Effets indésirables	158
6.6.2.3.5 Contre-Indications	159
6.6.2.3.6 Interactions.....	159
6.6.2.3.7 ETUDES	159
6.6.2.4 Les inhibiteurs de la protéine trifonctionnelle mitochondriale (MTP)	160
6.6.2.4.1 Mécanisme d'action.....	160
6.6.2.4.2 Les effets indésirables.....	161
6.6.2.4.3 Précaution d'emploi.....	161
6.6.2.4.4 Contre-indications	162
6.6.2.4.5 Interactions médicamenteuses	162
6.6.2.5 Acide bempédoïque	163
6.6.2.5.1 Mode d'action	163
6.6.2.5.2 Efficacité	165
6.6.2.5.3 Indication	167
6.6.2.6 L'inclisiran	167
6.6.2.6.1 Mécanisme d'action	168
6.6.2.7 L'évinacumab	169
6.6.3 Homéopathie	170
6.7 Prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant	171
6.7.1 Prise en charge diététique	171
6.7.2 Prise en charge médicamenteuse	172
6.8 Le pharmacien et hypercholestérolémie.....	173
Conclusion.....	179
Résumés.....	181
Références bibliographiques.....	185



Introduction



Les maladies cardiovasculaires constituent depuis plusieurs années un problème de santé publique majeur. Elles sont la plus importante cause de mortalité et de morbidité dans le monde et sont également responsables de l'invalidité et l'incapacité de millions de personnes survenant chaque année.

L'hypercholestérolémie constitue ainsi un des facteurs de risque majeurs de survenue des maladies cardiovasculaires qui sont des complications, le plus souvent tardives de l'athérosclérose, maladie Inflammatoire progressive caractérisée par l'oxydation des lipides et leur accumulation avec des éléments fibreux au niveau de la paroi des artères

Les modalités de prise en charge des patients présentant une dyslipidémie notamment l'hypercholestérolémie qui doit être intégrée au sein d'une gestion globale du risque cardiovasculaire, impliquant particulièrement une correction des facteurs de risque modifiables cette PEC regroupent en première intention les règles hygiéno-diététiques puis son association avec les traitements médicamenteux « hypolipémiants » en cas d'échec d'atteinte d'objectifs thérapeutiques De plus par son caractère de maladie chronique et silencieuse, l'hypercholestérolémie pose de nombreuses problématiques notamment d'observance et d'adhésion au traitement des patients.

Notre travail vise tout d'abord le métabolisme du cholestérol et la physiopathologie de l'athérosclérose. Ensuite nous expliquerons les moyens d'exploration biologique des hypercholestérolémies. Dans la dernière partie, nous nous intéresserons aux modalités de la prise en charge des hypercholestérolémies et ainsi aux nouvelles classes thérapeutiques, pour diminuer le cholestérol .



Première partie : Le cholestérol



1 Première partie : Le cholestérol

1.1 Découverte du cholestérol : [1]

François-Paul Poulletier de la Salle (1719-1788), originaire de Lyon, avocat de formation, "amateur distingué" et passionné de médecine, découvre le cholestérol en 1758 en étudiant les "petits dépôts biliaires pierreux". Il décrit une substance d'aspect "floconneux, brillant et cristallin" obtenue après la dissolution alcoolique de calculs biliaires.

Antoine-François de Fourcroy (1755-1801), dont il était l'un des collaborateurs, a également complété les connaissances chimiques et lui a donné le nom d'"adipocire" en raison de son aspect gras et blanchâtre. Par la suite, cette substance a été découverte dans divers endroits du corps, y compris le cerveau, sera comparée au "merlan de baleine" et jugée comme une "altération anormale".

Michel-Eugène Chevreul (1786-1889), décrit les caractéristiques physico-chimiques de cette graisse insaponifiable, fusible à 137°C et la nomme, en 1816, "cholestérine" (contraction de chole [bile] et stereos [solide]).

Il a révélé que l'adipocire d'A.-F. De Fourcroy était formé de cholestérine, de cétine (ou merlan) et de "graisse de cadavre". Il n'a pas spécifié si la cholestérine était une substance physiologique ou un produit morbide. Le fait qu'on la retrouve dans "l'huile de jaune d'œuf" et, surtout, dans le cerveau humain, accrédite l'idée que le cholestérol n'est qu'un simple déchet.

En 1859, un autre chimiste français, Marcellin Berthelot (1827-1907), montre que la cholestérine est un alcool capable de former des esters et propose de la nommer plus exactement "cholestérol".

L'Américain Austin Flint (1836-1915), a montré que la cholestérine était préparée dans les tissus nerveux d'où elle rejoint le sang où elle est purifiée par le foie, puis évacuée dans la bile et partiellement réabsorbée dans un cycle entéro-hépatique.

C'est au début du XXe siècle que des recherches ont été entreprises pour mieux comprendre le fonctionnement du cholestérol. On lui a alors attribué des propriétés antitoxiques et anti hémolytiques indispensables à l'organisme. À tel point qu'il a été proposé dans le traitement de la tuberculose, du tétanos ou des anémies.

En 1908, Georges Lemoine et Ernest Gérard, son collaborateur, sont parmi les premiers à penser à une autre utilisation du cholestérol, déléter celle-là, en en faisant un élément actif dans la constitution de la "bouillie athéromateuse" désignée dans les lésions athéromateuses.

1.2 Définition :

Le cholestérol est un lipide membranaire produit naturellement par l'organisme et qui est indispensable à la vie. C'est le principal stérol des tissus animaux. [2]

1.3 Structure :

La molécule de cholestérol comprend quatre cycles carbonés noté A, B, C et D (noyau cyclo-pentano-phénanthrénique) ,8 carbones asymétriques (les carbones 3, 8, 9, 10, 13, 14, 17 et 20), ce qui fait 28 soit 256 stéréoisomères dont un seul existe: le 3β-ol lévogyre.

Ce noyau à 17 carbones est constitué de 4 cycles accolés :

- A + B + C constituent le cycle phénanthrène.
- D est un cyclopentane.

Le cholestérol possède un groupe hydroxyle -OH sur le carbone 3 (C3). Ce groupe chimique constitue la tête polaire. Ce groupement R-OH constitue donc la partie hydrophile du cholestérol. La fonction OH du cholestérol peut être estérifiée par un acide gras qui rend la molécule totalement insoluble dans l'eau. [3]

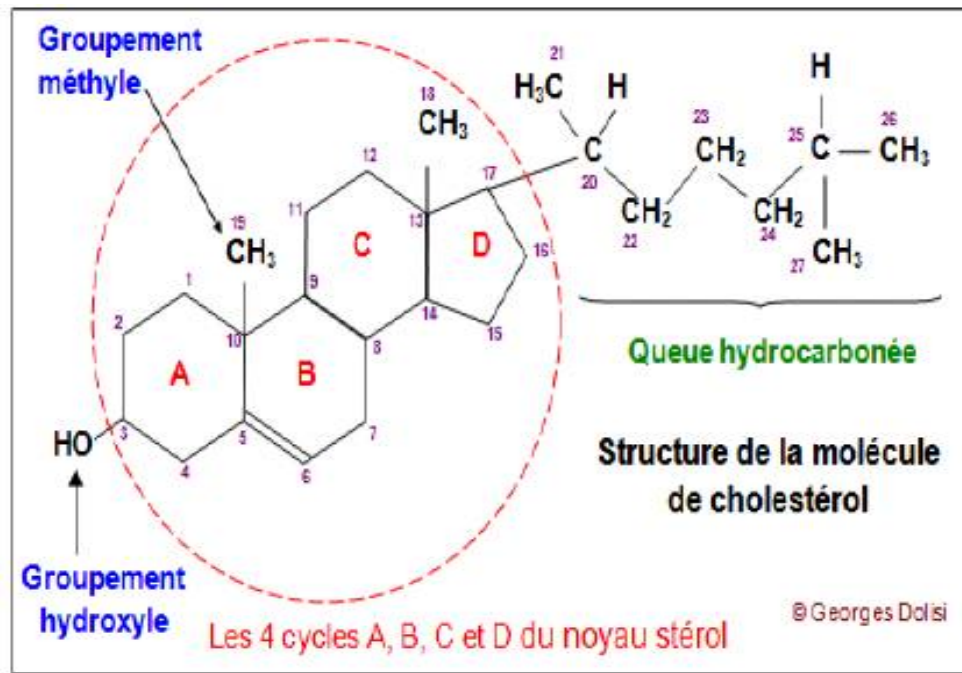


Figure 1: Structure chimique de la molécule de cholestérol [3]

Le cholestérol existe sous deux formes dans la cellule : [4]

- La forme libre : Dans ce cas, il a un caractère amphipathique avec une partie hydrophile et une partie hydrophobe.
- Forme estérifiée : Le cholestérol peut être estérifié par un acide gras à longue chaîne, ce qui lui confère un caractère très hydrophobe.

1.4 Métabolisme du cholestérol

1.4.1 Organes concernés :

Quasiment tous les tissus contenant des cellules nucléées en particulier le foie, le cortex surrénalien, la peau, l'intestin, les testicules et l'aorte. Mais la synthèse du cholestérol s'effectue essentiellement dans les hépatocytes, les entérocytes et les lipoprotéines. [5]

1.4.1.1 L'intestin :

Le cholestérol alimentaire libre ou libéré de ses esters est pris en charge par les entérocytes. Ce cholestérol exogène se combine avec le cholestérol endogène synthétisé à partir de l'acétyl-CoA et avec le cholestérol déversé par la bile dans l'intestin et capté dans un

cycle entéro-hépatique. Après estérification avec des acides gras à longue chaîne, le cholestérol est introduit dans les chylomicrons. Les résidus, issus du catabolisme plasmatique des chylomicrons, transportent les esters de cholestérol vers le foie. [6]

1.4.1.2 le foie :

Le cholestérol a trois origines : [6]

- Le cholestérol libéré des esters de cholestérol des lipoprotéines provenant du catabolisme des chylomicrons (restes) et des VLDL (IDL, LDL).
- Le cholestérol libéré des esters de cholestérol des HDL d'origine intestinale et hépatique qui acheminent le cholestérol des tissus périphériques vers du foie (transport inverse).
- Le cholestérol synthétisé à partir de l'acétyl-CoA issu de la bêta-oxydation des acides gras.

Le cholestérol a trois destinations [6] :

- 25% sont évacués tels quels par la bile dans l'intestin :
 - 2/3 sont dégradés par des enzymes bactériennes.
 - L'autre partie réalise un cycle entéro-hépatique.
- 50% sont catabolisés en acides biliaires qui sont éliminés par la bile dans l'intestin.
- 25% sont incorporés dans les VLDL dans lesquelles ils sont estérifiés. Les IDL qui issues du catabolisme plasmatique des VLDL retournent au foie ou sont transformées en transformées en LDL dont :
 - 1/3 retourne au foie,
 - 1/3 est absorbé par les macrophages,
 - 1/3 est internalisé par endocytose grâce aux récepteurs des LDL dans les tissus périphériques.

1.4.1.3 Les tissus périphériques :

Les esters de cholestérol des LDL internalisées sont hydrolysés. Le cholestérol rejeté est: [6]

- incorporé dans les membranes cellulaires,
- utilisé comme précurseur dans les tissus stéroïdogènes,
- ré-estérifié pour être stocké.

Le cholestérol libéré par les cellules est récupéré par les HDL qui le véhiculent vers le foie. [7]

1.4.1.4 Les lipoprotéines :

Les chylomicrons et les VLDL échangent des triglycérides avec les HDL par l'intermédiaire de la CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein), les triglycérides contre les esters de cholestérol, que les restants, IDL et VLDL, retournent au foie.

- Le cholestérol capturé par les HDL dans les tissus périphériques est estérifié à l'intérieur de la lipoprotéine elle-même. [6]

1.4.2 Biosynthèse du cholestérol

Le cholestérol est principalement produit par le foie à partir de l'acétyl-CoA provenant de la dégradation des acides gras, de la déshydrogénation du pyruvate ou de la métabolisation de la leucine ou de l'isoleucine. Le NADPH nécessaire est formé par les pentoses phosphates. Il s'agit d'une voie endergonique qui nécessite 36 molécules d'ATP par molécule de cholestérol synthétisée. Toutes les réactions se déroulent dans le cytosol de la cellule. [7]

L'acétyl-CoA est la source de tous les atomes de carbone du cholestérol.

On peut diviser le processus de synthèse en plusieurs étapes (figure 3) :

- Synthèse de l'acide mévalonique en C6 (mévalonate) à partir de trois acétyl-CoA.
- Synthèse de l'Isopentényl pyrophosphate (IPP) à partir du mévalonate par le dégagement de CO₂.

- Les unités isopréniques peuvent être considérées comme les blocs de construction du squelette stéroïdien.
- Puis survient la synthèse du Squalène suite à la polymérisation de six isoprènes isoprènes.
- Enfin, la cyclisation du squalène et la transformation en cholestérol par clivage de trois atomes de carbone.

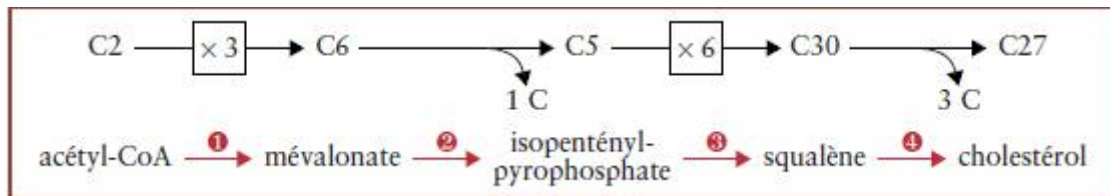


Figure 2 : Synthèse du cholestérol [7]

1.4.2.1 Formation du mévalonate

Commence par la condensation de trois acétyl CoA provenant de la mitochondrie.

Au cours d'une première réaction catalysée par une thiolase (acétyl CoA acétyl transférase), deux acétyl CoA se condensent pour donner de l'acétoacétyl CoA. Ce dernier réagit avec un troisième acétyl CoA pour former le 3-hydroxy-3-méthylglutaryl CoA (HMG-CoA) dans une deuxième réaction catalysée par la réaction catalysée par l'HMG-CoA synthase cytosolique.

Dans une troisième réaction, l'HMG-CoA est réduite en mévalonate, cette réaction consomme deux molécules de NADPH, et utilise l'HMGCoA réductase comme enzyme clé.

Cette dernière réaction est l'étape limitante de la biosynthèse du cholestérol [6].

Elle se déroule dans le réticulum endoplasmique et est régulée par une rétroaction inhibitrice et rétroaction inhibitrice et par les hormones insuline qui l'activent alors que le glucagon et le cortisol ralentissent la réaction.

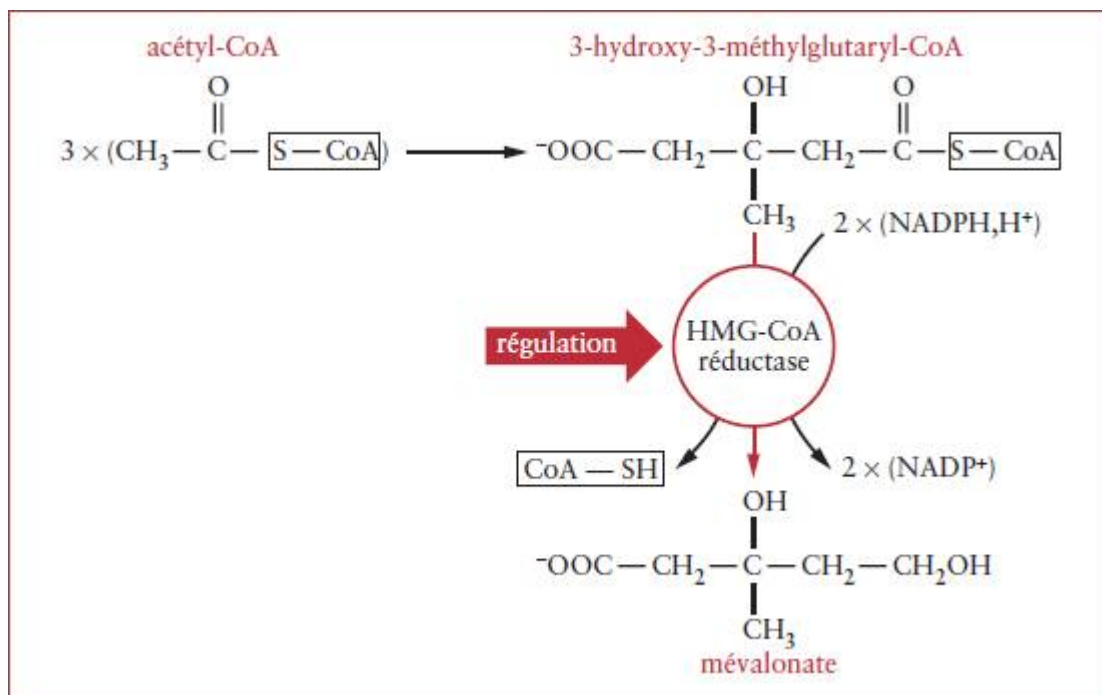


Figure 3 : Synthèse du Mévalonate [7]

1.4.2.2 Conversion du mévalonate (figure 5):

La deuxième étape implique la phosphorylation du mévalonate, en présence d'ATP. Il en résulte donne lieu à plusieurs intermédiaires phosphorylés actifs, aboutissant au 3-phospho-5-pyrophosphomevalonate. Une décarboxylation, initialement associée à un phosphate, conduit à pyrophosphate d'isopentényle.

Ce dernier, composé de 5 carbones, est l'élément de base de la synthèse de tous les lipides de type isoprénoïde de notre organisme [7].

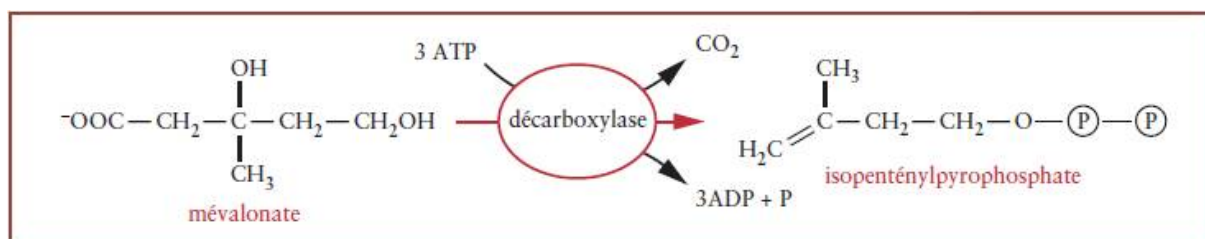


Figure 4 : Synthèse de l'Isopentényl- pyrophosphate IPP [7].

1.4.2.3 Formation du squalène

La condensation des unités isoprènes actives fait intervenir le pyrophosphate d'isopentényle et son isomère le pyrophosphate de diméthylallyle.

Elle se déroule en trois étapes :

- Condensation d'un pyrophosphate d'isopentényle et d'un pyrophosphate de diméthylallyle pour former un pyrophosphate de géranyle (C10) ;
- Fixation d'un pyrophosphate d'isopentényle sur le pyrophosphate de géranyle pour former du farnésyl pyrophosphate (C15) ;
- Dimérisation tête-à-queue du pyrophosphate de farnésyle donnant lieu au squalène (C30). [6]

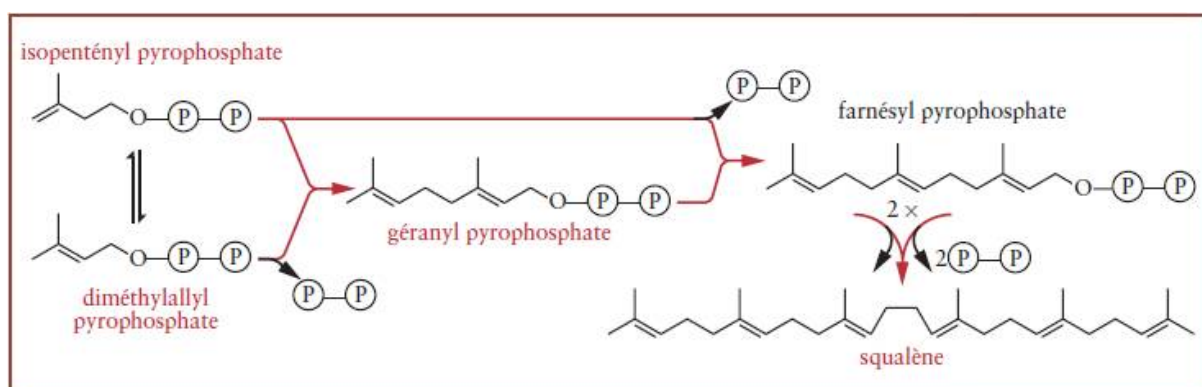


Figure 5 : Formation du squalène [7]

1.4.2.4 Formation du Cholestérol

Le squalène, un polyisoprénoïde linéaire, dont la structure est très similaire à celle du cholestérol, est cyclisé en présence d'oxygène et de NADPH, H⁺ par une oxygénase et une cyclase pour donner du lanostérol.

La formation du cholestérol à partir du lanostérol (stéroïde en C30 stéroïde), entraîne des modifications du cycle stéroïde et de la chaîne latérale. Le groupe méthyle attaché au C14 est oxydé en CO₂ pour donner le 14-desméthyl lanostérol.

Puis, la perte de deux groupes méthyles attachés au C4 donne le zymostérol. Le site migration de la double liaison de la position 8-9 à la position 7-8 transforment le zymostérol en delta , 24-cholestadiénol. Le desmostérol est ensuite formé par le passage de la double liaison du second cycle vers la position qu'elle occupe dans le cholestérol, c'est-à-dire la position 5-6 du premier cycle.

La desmosol réductase catalyse la réduction de la liaison éthylnique restante sur la chaîne latérale. Le produit obtenu est le 7 déhydrocholestérol.

Ce dernier est réduit dernière fois pour saturer la liaison éthylnique en 7-8. Le 7-déhydrocholestérol est le dernier métabolite de la voie avant le cholestérol, c'est aussi un précurseur de la vitamine D3.

La synthèse du cholestérol s'achève une fois la réduction de la double liaison de la chaîne latérale. [7]

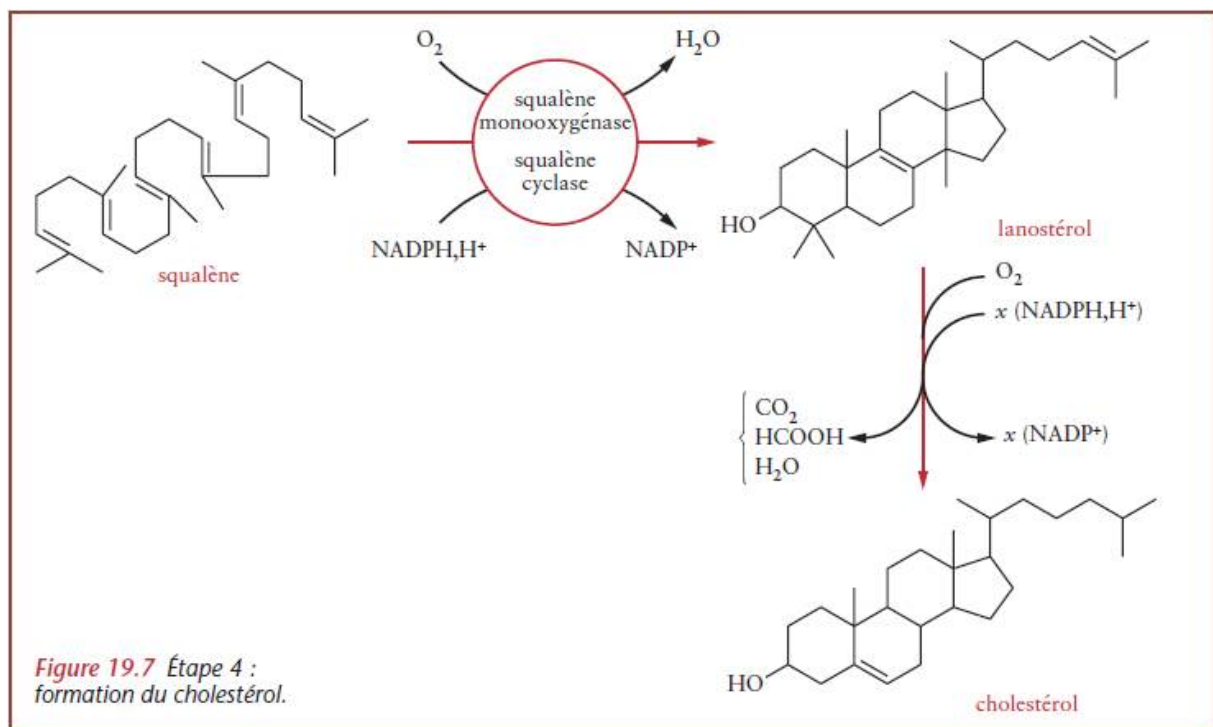


Figure 6 : Cyclisation et formation du cholestérol [7]

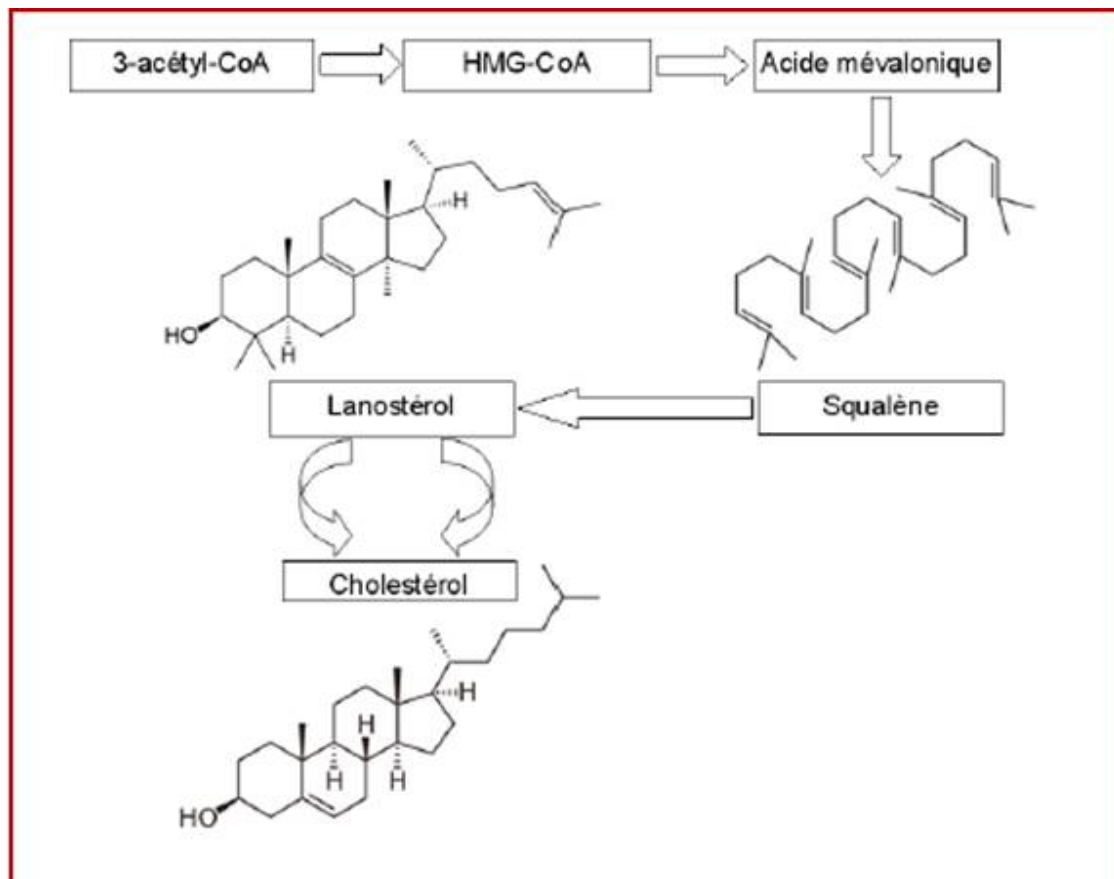


Figure 7 : Schéma simplifié de la synthèse du cholestérol [7]

1.5 Régulation de la biosynthèse du cholestérol

1.5.1 Régulation à court terme au niveau du foie

Le foie est le principal organe régulateur de la concentration de cholestérol en assurant l'équilibre entre sa synthèse et son catabolisme.

Cette régulation se fait en deux étapes : [7]

- o Régulation allostérique: la hydroxy-méthyl-glutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA) est inhibée par son produit direct, le mévalonate, et par le produit final, le cholestérol
- o Régulation par inter conversion: L'activité de l'HMG-CoA réductase est soumise à un contrôle par modification covalente, elle existe sous deux formes:

- Une forme phosphorylée inactivée

La phosphorylation (inactivation) est catalysée par une kinase de l'HMG-CoA réductase, qui est identique à la protéine kinase AMP-dépendante qui agit sur l'acétyl-coenzyme A carboxylase. Cette enzyme est activée par le glucagon, qui inhibe indirectement l'HMGCoA réductase.

- Une forme déphosphorylée active

La déphosphorylation (activation) est catalysée par une phosphatase. Cette enzyme est activée par l'insuline qui active donc indirectement l'HMG-CoA réductase.

L'insuline stimule donc la synthèse du cholestérol et, à l'opposé, le glucagon l'inhibe.

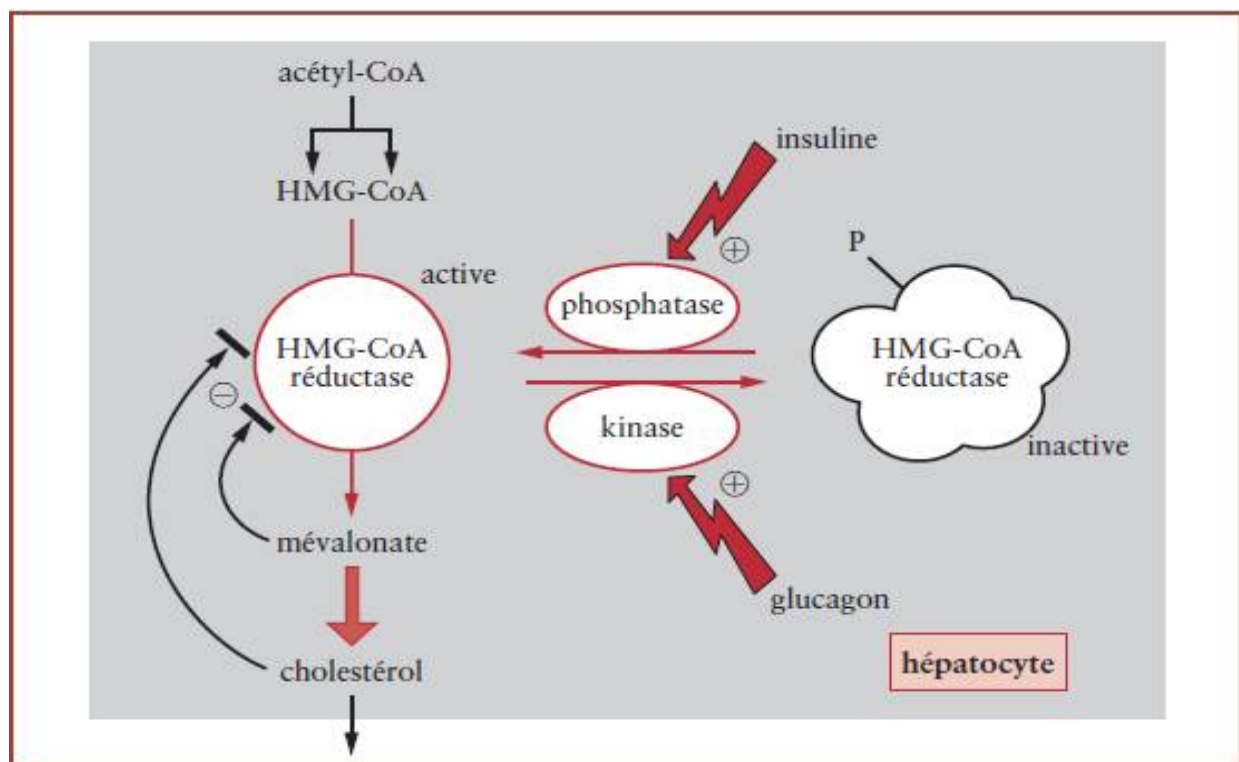


Figure 8 : Régulation de la biosynthèse du cholestérol au niveau d'hépatocyte [7]

1.5.2 Régulation à long terme ou la régulation transcriptionnelle

L'augmentation du cholestérol intracellulaire entraîne une diminution de l'expression de la HMG-CoA réductase, une diminution de l'expression des récepteurs LDL, et une augmentation de l'expression de l'acyl-CoA cholestérol acyl transférase. Il y a donc une diminution de la synthèse, une diminution de la capture.

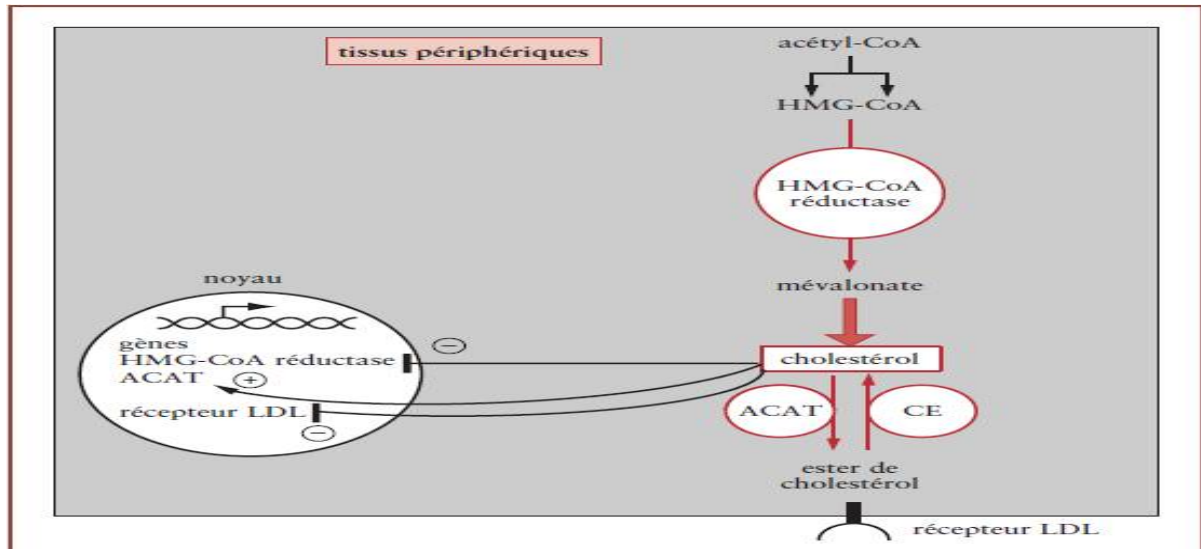


Figure 9 : Régulation de la biosynthèse du cholestérol au niveau d'hépatocyte [7]

Le taux de synthèse de l'ARNm de l'HMG-CoA réductase est régulé par le facteur de transcription SREBP (sterol regulatory element binding protein), un facteur de transcription qui se lie à une séquence d'ADN de la séquence d'ADN du gène de la réductase appelée SRE (sterol regulatory element). Sous sa forme inactive, la SREBP est attachée au réticulum endoplasmique ou à la membrane nucléaire.

Quand le taux de cholestérol intracellulaire diminue, il est libéré et dirige vers le noyau où il se lie à la membrane nucléaire. au noyau où elle se lie au SRE du gène de l'HMG-CoA réductase ; elle active alors la transcription. En revanche, lorsque le taux de cholestérol intracellulaire augmente, la libération de SREBP est inhibée.

La SREBP est inhibée et la SREBP nucléaire est protéolysée. [8,9]

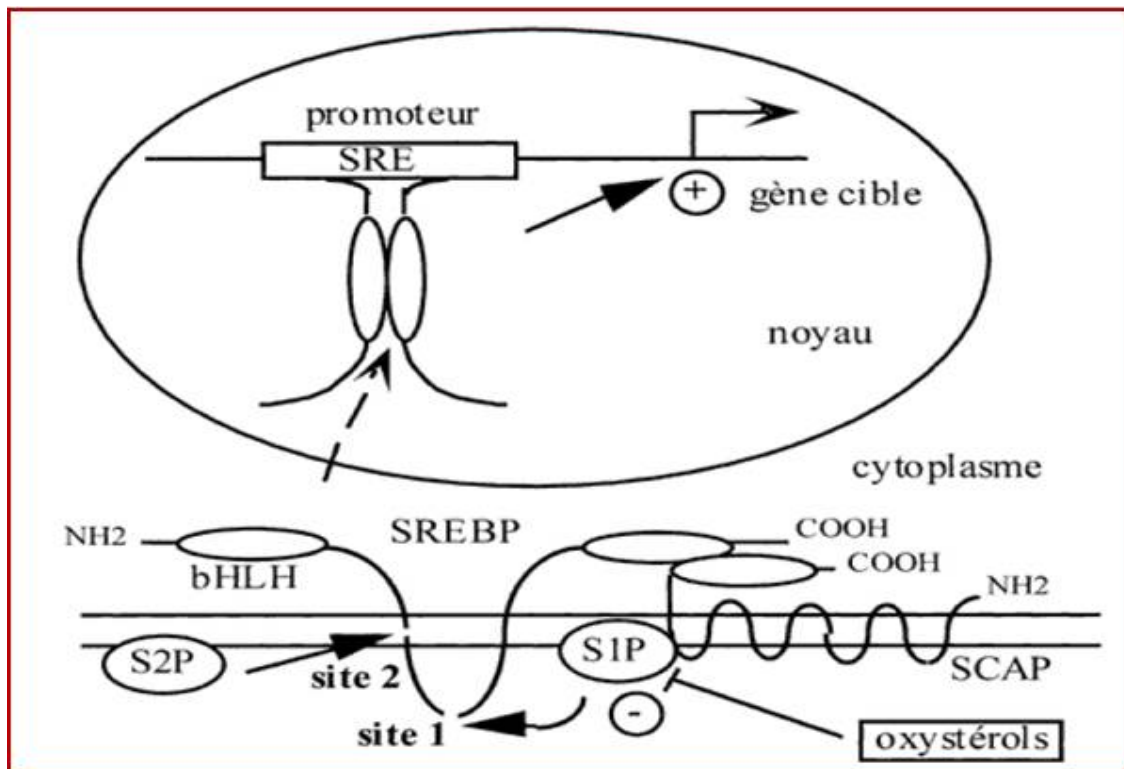


Figure 10 : Régulation à long terme du cholestérol [9]

1.6 Transport du cholestérol

1.6.1 Les lipoprotéines

Le cholestérol n'est pas soluble dans le sang et doit donc être transporté dans les liquides organiques et les artères sous forme d'esters d'acides gras, appelés "cholestérol estérifié", au sein d'une protéine de transport appelée lipoprotéine. Pour le cholestérol alimentaire : les chylomicrons et pour le cholestérol endogène : LDL et HDL. L'Apo B est corrélé au cholestérol LDL et l'Apo A1 prédomine dans le cholestérol HDL. [10]

1.6.1.1 Structure

Les lipoprotéines sont des molécules sphériques de taille et de composition variables. Leur structure générale est identique. Elles sont composées d'un noyau lipidique hydrophobe renfermant principalement des triglycérides et des esters de cholestérol, enrobé d'une monocouche qui est une enveloppe amphiphile dont les principaux constituants sont des phospholipides et du cholestérol libre et des apolipoprotéines.

Les lipoprotéines représentent une grande famille de particules qui ont été initialement réparties en plusieurs sous-groupes distincts sur la base de caractéristiques physico-chimiques spécifiques. Il est possible de différencier deux classes principales de lipoprotéines dont les mobilités électrophorétiques sont comparables à celles des globulines α_1 et β

La généralisation de la technique d'ultracentrifugation a permis, depuis les années 1950, de proposer une classification plus fine et plus complète des lipoprotéines plasmatiques en fonction de leur densité d'hydratation.

Cette dernière est une fonction directe des proportions relatives de lipides (densité inférieure à celle de l'eau) et de protéines (densité supérieure à celle de l'eau).

Les apolipoprotéines (Apo) sont les composants protéiques des lipoprotéines.

Ils jouent un rôle essentiel de stabilisation et déterminent également le destin métabolique des lipoprotéines en permettant le transport et le ciblage des lipides des sites d'absorption/production vers les tissus d'utilisation, de stockage ou de transformation. [11]

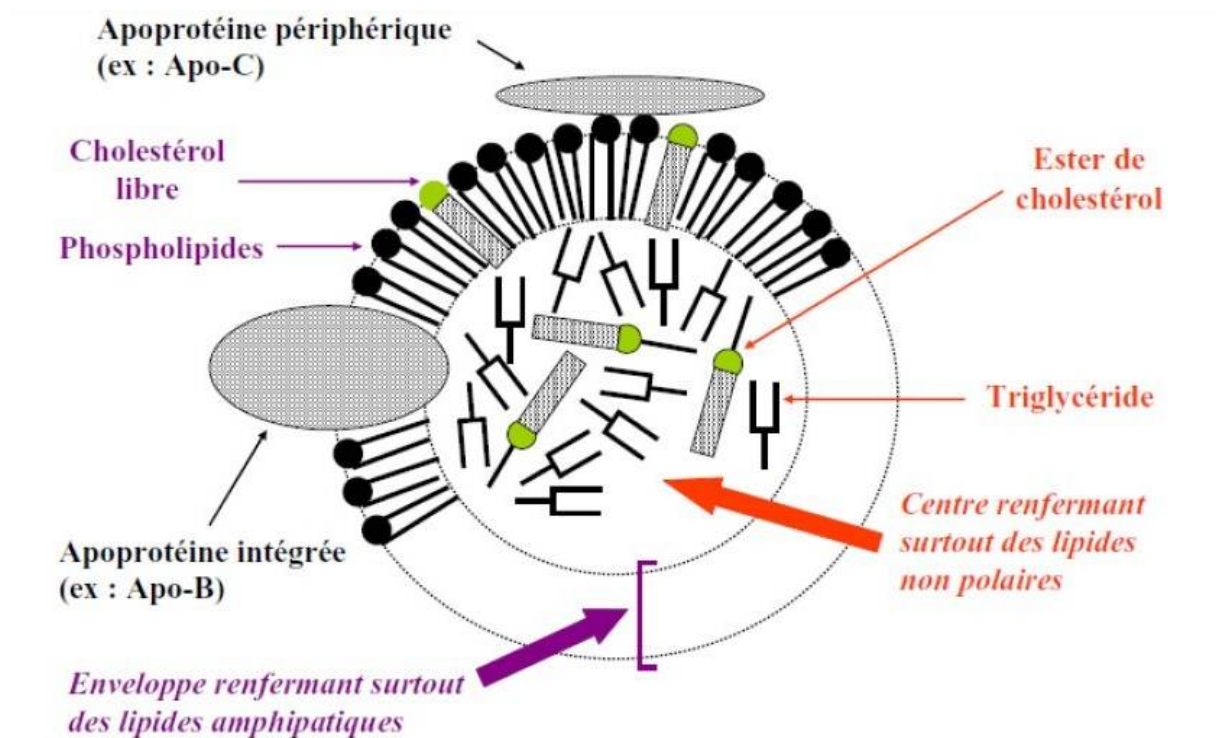


Figure 11 : Structure des lipoprotéines. [12]

1.6.1.2 Les classes de lipoprotéines

Les lipoprotéines constituent une population hétérogène de particules qui varient en fonction de leur composition relative en lipides et en protéines (tableau 1). La différence qui en résulte en termes de taille, de charge électrique et de densité qui en résulte permet leur séparation par différentes techniques. Les techniques les plus courantes sont l'ultracentrifugation, l'électrophorèse sur gel d'agarose et la chromatographie liquide. [13/14]

Ce déséquilibre de composition du cœur hydrophobe entre les lipoprotéines les plus denses et les lipoprotéines les plus légères constitue un véritable moteur dans le métabolisme des lipoprotéines. [13/14]

Le tableau suivant présente les principales caractéristiques des fractions des lipoprotéines : [13/14]

Tableau 1 : Caractéristiques physico-chimiques des lipoprotéines humaines. [11]

Lipoprotéine	Mobilité électrophorétique	Densité (g/ml)	Taille	Principales apolipoprotéines
Chylomicrons	Pas de migration	0,93	75- 1200	B48, E
VLDL	Pré β	0,93- 1,006	30-80	B100, E
IDL	Pré β lent	1,006- 1,019	27-35	B100, E
LDL	β	1,019- 1,063	18-27	B100
HDL	α	1,063- 1,125	7-12	A-I, A-II
Lp(a)	Pas de migration	1,040- 1,115	25	B100, (a)

1.6.1.3 Différentes apolipoprotéines

Les apolipoprotéines (Apo) sont des protéines constitutives des lipoprotéines. Il existe plusieurs classes d'apolipoprotéines : Apo A (AI, AII, AIV et Apo AV), Apo B (B100 et B48), Apo C (CI, CII, CIII, CIV), Apo D, Apo E et Apo H [15]

Ils ont diverses fonctions :

Ils peuvent avoir un rôle d'assemblage et de sécrétion de lipoprotéines (Apo B100 et B48), de structure de lipoprotéines (Apo B100, E, AI, AII), de ligand (Apo AI, B100, E), ou d'activateur enzymatique (Apo A-I, C-II, C-III). Le rôle de plusieurs apolipoprotéines (AIV, AV, D et J) n'est pas encore complètement connu.

Tableau 2 : Principales apolipoprotéines (apo) humaines : expression tissulaire, distribution plasmatique et fonction. [16]

Nom	Tissu	Distribution	Fonction
ApoA-I	Foie, intestin	Chylomicrons, HDL	Structurelle Activateur physiologique de la LCAT Efflux de cholestérol
ApoA-II	Foie, (intestin)	HDL	Structurelle Modulateur de la HL Efflux de cholestérol
ApoA-IV	Foie, intestin	Chylomicrons, HDL	Transport reverse du cholestérol Activateur de la LCAT Métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides
ApoA-V	Foie		Métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides
ApoB100	Foie	VLDL, IDL, LDL	Structurelle Synthèse et sécrétion des VLDL Ligand du récepteur LDLR
ApoB48	Intestin	Chylomicrons	Structurelle Synthèse et sécrétion des chylomicrons Ligand du récepteur B48R
ApoC-I	Foie (intestin)	Chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibiteur physiologique de la CETP Activateur de la LCAT Inhibiteur de la liaison aux LDLR, LRP et VLDLR
ApoC-II	Foie (intestin)	Chylomicrons, VLDL, HDL	Activateur physiologique de la LPL
ApoC-III	Foie (intestin)	Chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibiteur physiologique de la LPL Inhibe la captation hépatique des lipoprotéines riches en triglycérides
ApoD (apoA-III)	Foie, intestin, rate, pancréas, cerveau, surrénales, rein	HDL, LDL, VLDL	Transport reverse du cholestérol (?)
ApoE	Foie, macrophage, cerveau	Chylomicron, VLDL, IDL, HDL	Ligand des récepteurs LDLR et LRP
ApoF	Foie	LDL (VLDL, HDL)	Inhibiteur de la CETP
ApoG		HDL	?
ApoH (β2 glycoprotéine I)		HDL	?
ApoJ (clusterine)		HDL	Anti-inflammatoire
ApoL		HDL	Immunité innée
ApoM		HDL	Génération de préβHDL (?)
ApoSAA		HDL, chylomicron	Phase aiguë de l'inflammation

1.6.2 Métabolisme des lipoprotéines [17/18]

Le métabolisme des lipoprotéines est imbriqué au transport des lipides vers des cellules cibles. Ce métabolisme se divise en trois voies principales que sont les voies endogène, exogène et inverse. [17/18]

1.6.2.1 La voie exogène : voie entérohépatique

En premier lieu, la voie exogène est la voie responsable du transport des lipides alimentaires dans la circulation sanguine.

Au niveau des entérocytes, sont synthétisés les chylomicrons dont le contenu est riche en triglycérides (environ 90%), en cholestérol et en apoB48.

Les chylomicrons arrivent dans la lymphe où ils acquièrent l'apo-CII, activateur de la LPL (Lipoprotein Lipase), par transfert à partir du HDL. Cette lipase hydrolyse les triglycérides en acides gras qui, ainsi libérés, sont captés par les tissus adipeux et musculaires. Cette activité rend les vésicules de plus en plus petites et ces lipoprotéines, désormais appauvries en lipides, deviennent des "reliquats".[17/18]

Elles vont se lier à des récepteurs spécifiques du foie, les LRP (Low Density Lipoprotein Receptor Related Protein), afin de libérer l'ester de cholestérol qui est ensuite transformé en cholestérol libre. Ce pool de cholestérol peut alors être utilisé pour la structure membranaire ou pour la synthèse de lipoprotéines endogènes ou être excrété par la bile. [17/18]

1.6.2.2 La voie endogène

La voie endogène répartit l'apport de triglycérides et de cholestérol du foie vers les tissus périphériques. Les lipoprotéines composées d'apo-B100 qui assurent cette fonction sont les VLDL. [17/18]

De la même façon que les chylomicrons, les VLDL subissent l'action de la LPL pour libérer les acides gras, les glycérols et les mono- et diglycérides des triglycérides vers les tissus. Grâce à cette purification, la lipoprotéine est devenue plus petite et s'est transformée en IDL. À ce niveau, deux voies sont possibles. [17/18]

Elles peuvent être absorbées par le foie par des récepteurs spécifiques tels que les PRL ou elles peuvent être hydrolysées à nouveau par les LPL ou les lipases hépatiques. Ces dernières sont enrichies en ester de cholestérol par un transfert depuis les HDL grâce à la CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) et la PLTP (Phospholipid Transfer Protein) et forment alors les LDL. Les LDL sont alors reconnues par un récepteur ubiquitaire, c'est-à-dire présent sur toutes les cellules de l'organisme, et s'y fixent via l'apo-B100 pour être endocytosées. Le récepteur des LDL est un élément clé de l'homéostasie du cholestérol et permet ainsi l'approvisionnement des cellules en cholestérol. [17/18]

Trois actions, liées à l'augmentation du pool de cholestérol dans la cellule, en découlent : soit diminuer l'activité de l'HMG CoA réductase, enzyme nécessaire à la synthèse du cholestérol, soit activer l'ACAT (Acyl-coenzyme A:cholestérol acyltransférase) qui assure la transformation du cholestérol libre en esters, soit réaliser un rétrocontrôle vis-à-vis du récepteur des LDL. [17/18]

1.6.2.3 La voie inverse

Elle consiste à assurer le retour de l'excès de cholestérol des tissus périphériques vers le foie. Ce sont les HDL qui se chargent de ce transport inverse. Les HDL naissants, de forme discoïdale, sont formés par l'association de cholestérol, d'apolipoprotéine A1 et de quelques phospholipides. [17/18]

L'efflux de cholestérol se fait par l'interaction de l'apo-A1 avec des récepteurs de la membrane cellulaire. La LCAT (Lecithin Cholesterol Acyl Transferase), stimulée par son cofacteur, l'apo-A1, est une enzyme associée aux HDL qui permet au cholestérol libre d'être estérifié en cholestérol estérifié pour être internalisé dans le centre de la lipoprotéine. La lipoprotéine devient alors plus sphérique et devient HDL3. Les particules échangent le cholestérol estérifié contre des triglycérides avec les chylomicrons ou les VLDL, s'enrichissent en apo-E et apo-A1 et deviennent des HDL2. L'apo-E est un composant qui permet aux HDL2 d'être absorbés par le foie. [17/18]

La dernière étape du transport inverse est liée à l'interaction du récepteur scavenger SRB1 et de l'apo-A1 délivrant le cholestérol estérifié. [17/18]

Principaux aliments riches en cholestérol (mg/100 g)			
Cervelle	1 800 à 3 100	Seiche	190
Jaune d'œuf	1 100	Crevettes	150 à 180
Rognon	375 à 500	Mayonnaise	150
Foie de veau	330 à 460	Calmar	150
Foie gras	360 à 900	Biscuit boudoir	130
Œufs	450	Poulpe	130
Caviar	440	Andouillette	120
Pâté de foie	420	Crème fraîche	110
Œufs de poisson	300 à 350	Emmental	110
Beurre	250	Saucisson	100
Pâté	180 à 300	Crème anglaise	100
Bœuf (cœur)	200		

Figure 13 : Teneur en cholestérol des principaux aliments riches [19]

1.8 Rôle de cholestérol

Le cholestérol est un élément essentiel, et présente plusieurs rôles pour le bon fonctionnement de l'organisme. [20]

1.8.1 Rôle structural

Le cholestérol a un rôle structural. Il est un constituant des membranes cellulaires en s'associant aux phospholipides et autres protéines. Il est également présent dans les membranes des lipoprotéines plasmatiques nécessaires au transport des lipides.

Le pool de cholestérol est distribué dans les membranes cellulaires sous forme libre et dans les vacuoles de réserve sous forme estérifiée. Si le cholestérol est une molécule essentielle, il peut néanmoins être toxique pour les cellules. Seul le foie est capable de le transformer et de l'éliminer vers la lumière intestinale sous forme libre ou par la formation de

sels biliaires, ces derniers étant nécessaires, comme vu précédemment, tant pour la digestion des graisses alimentaires que pour l'absorption intestinale des vitamines liposolubles et des lipides. [20]

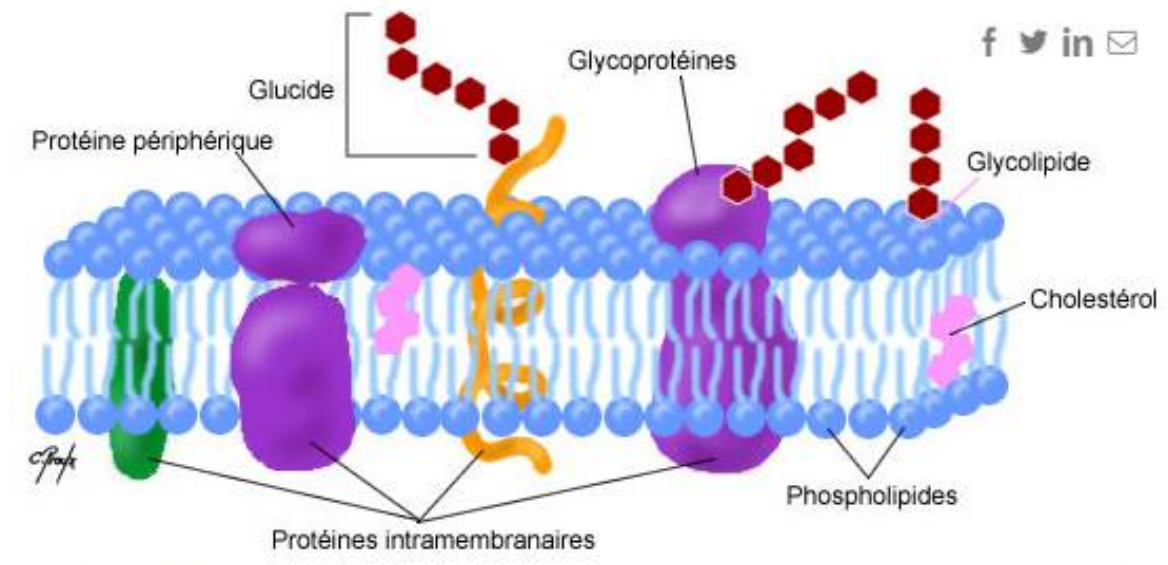


Figure 14 : Structure de la membrane cellulaire [64]

1.8.2 Rôle métabolique

D'un point de vue biochimique, le cholestérol est un élément essentiel car il est le précurseur de nombreux stéroïdes importants tels : [20]

- Les acides biliaires, qui interviennent dans la digestion des graisses
- La vitamine D (en présence de soleil)
- Les hormones stéroïdiennes (cortisone, aldostérone)
- Les hormones sexuelles (testostérone, œstrogènes, progestérone), qui régulent l'expression de certains gènes.

***Deuxième partie :
Hypercholestérolémie***

2 Deuxième partie : Hypercholestérolémie :

Une alimentation riche en cholestérol et en graisses saturées (principalement des graisses animales) n'est pas forcément la seule cause de l'hypercholestérolémie. Certaines personnes absorbent plus rapidement le cholestérol contenu dans les aliments, tandis que d'autres l'absorbent très lentement. Il existe donc des différences importantes d'un individu à l'autre. [21]

2.1 L'hypercholestérolémie primaire :

Elle est généralement liée à un mauvais style de vie. Les principales causes de l'hypercholestérolémie sont une mauvaise alimentation et un faible niveau d'activité physique. On parle généralement d'"hypercholestérolémie essentielle ou primaire". Les systèmes de régulation peuvent fréquemment être dépassés par l'excès de cholestérol à traiter. L'excès et le déséquilibre du cholestérol sont l'excès de lipoprotéines LDL et l'insuffisance de lipoprotéines HDL. Malheureusement, le dépôt de cholestérol peut être bien supérieur à ces besoins et l'excès doit donc être extrait des cellules et renvoyé au foie. Une bonne hygiène de vie est donc un moyen de prévention efficace. [23]

2.2 L'hypercholestérolémie familiale ou génétique :

Cependant, toutes les personnes qui ont une mauvaise alimentation ne souffrent pas d'hypercholestérolémie. L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique. Il existe des facteurs génétiques qui prédisposent à cette maladie. Ils ne sont pas connus précisément et sont probablement nombreux. Ces facteurs génétiques sont transmis dans la famille [24/25]

Approximativement une personne sur 300 présente une anomalie génétique (enzymatique). Elle est due à une mutation du gène qui doit lier le LDL-cholestérol à son récepteur, ce qui fait que trop de mauvais cholestérol circulent dans le sang. Ces personnes ont donc un taux de LDL-cholestérol très élevé dès la naissance.

Ce type d'hypercholestérolémie est symptomatique. En effet, le taux est tellement élevé qu'il se dépose sur les tendons (xanthomes), on observe également la formation d'un arc blanc à la périphérie de la cornée (gérontoxon). [26]

Les dépôts extravasculaires de cholestérol sont fréquents ;

Ils peuvent conduire à la formation d'un arc cornéen, qui évoque une hypercholestérolémie familiale. Lorsqu'il survient avant l'âge de 45 ans, au xanthélasma ou encore aux xanthomes tendineux. Ils sont le plus souvent visibles et palpables sur les tendons d'Achille et sur les tendons extenseurs des doigts de la main. Les xanthomes tendineux sont pratiquement pathognomoniques de forme familiale. [22]



Figure 15 : Xanthomes tendineux [29]

On observe également la formation d'un arc blanc à la périphérie de la cornée (gérontoxon).

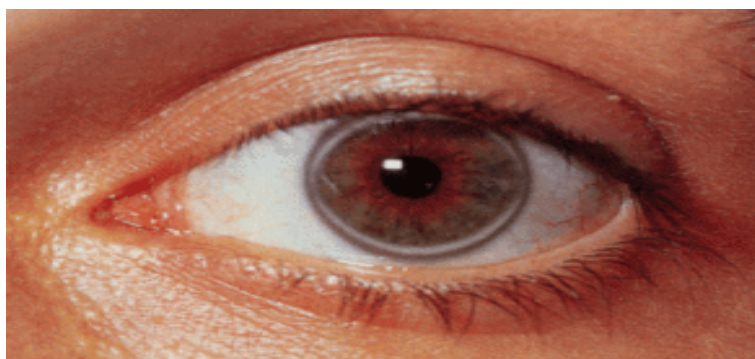


Figure 16 : Arc cornéen [28]



Figure 17 : Xanthélasma [178]

L'athérosclérose commence dès l'enfance et un infarctus, un accident vasculaire cérébral ou une maladie vasculaire périphérique les menacent dès qu'ils atteignent l'âge adulte. Ce phénomène peut également toucher les personnes âgées, sans hypercholestérolémie familiale. [26]

Cependant, il existe des pathologies coronaires dans lesquelles le métabolisme des HDL est perturbé. Dans la maladie de Tangier, des mutations naturelles d'une apoprotéine ont été décrites. Ce déficit en apo AI s'accompagne d'une très forte diminution du taux de cholestérol HDL, augmentant fortement le risque cardiovasculaire.

Ces pathologies pourraient être attribuées soit à un défaut d'extraction du cholestérol des cellules périphériques, le cholestérol s'accumulant notamment dans la plaque d'athérome, soit à un défaut d'estérification du cholestérol par la LCAT. Le syndrome de déficience en LCAT représente une maladie génétique du métabolisme des HDL, caractérisée par l'absence d'athérosclérose précoce. 36 mutations naturelles ont été décrites avec une perte totale ou partielle de l'activité enzymatique. Ce dernier cas est connu sous le nom de "maladie de l'œil de poisson", en raison de l'apparition de dépôts de cholestérol sur la cornée de l'œil.

Le déficit en LCAT s'accompagne de taux plasmatiques faibles ou normaux de cholestérol estérifié et d'une élévation des triacylglycérols entraînant une augmentation des taux de VLDL et de LDL. [27]



***Troisième partie : Anomalies
du métabolisme du cholestérol :
athérosclérose***



3 Troisième partie : Anomalies du métabolisme du cholestérol : athérosclérose

3.1 Définition :

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'athérosclérose comme " une association variable de modifications de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires. Ce phénomène s'accompagne d'une modification du média.

L'athérosclérose est un processus pathologique complexe, multifactoriel, qui évolue progressivement et lentement sur plusieurs dizaines d'années chez l'homme et qui résulte d'interactions entre la paroi artérielle et son environnement, Elle implique également une susceptibilité génétique. Les artères touchées par l'athérosclérose sont les artères coronaires et les artères carotides qui irriguent respectivement le cerveau et l'aorte abdominale et ses branches qui irriguent les organes abdominaux et les membres inférieurs. La gravité de l'athérosclérose est principalement due au risque d'événements ischémiques aigus, plaçant en tête de liste les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux des principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde [34]

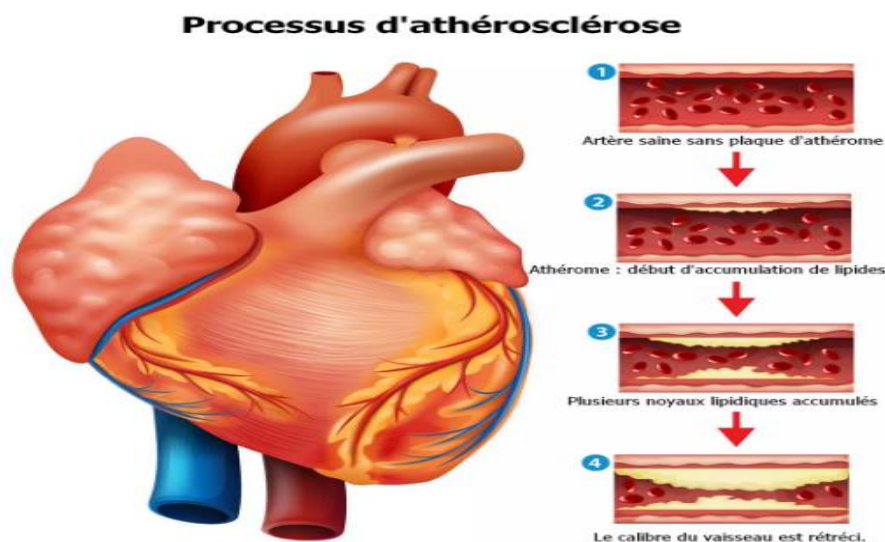


Figure 18 : Schématisation d'une plaque d'athérome [35]

3.2 Localisation :

Les principales atteintes de l'athérosclérose se situent sur l'aorte et les artères de gros et moyen calibre artères (carotides, coronaires, sous-clavières, artères rénales, artères fémorales et autres),

Les zones les plus fréquentes sont les zones de turbulence, telles que les bifurcations, les coudes, et au niveau de la naissance des vaisseaux collatéraux.

Toutes les artères ne sont pas touchées par l'athérosclérose. En revanche, il n'y a jamais d'athérosclérose sur les segments veineux, sauf s'il y a eu une greffe d'un segment veineux pour remplacer un segment artériel endommagé : ce phénomène est appelé artérialisation veineuse.

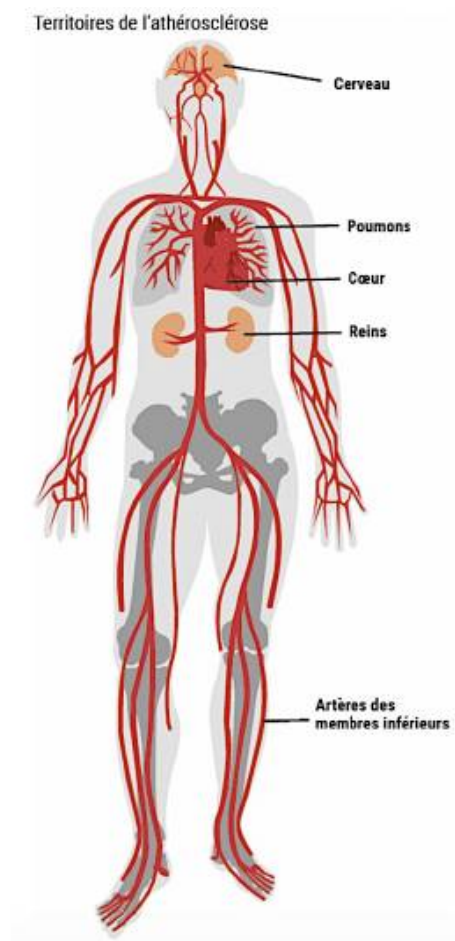


Figure 19 : Territoires de l'athérosclérose [36]

3.3 Mécanisme de l'athérogénèse :

Les plaques d'athérosclérose se forment dans des régions spécifiques de l'arbre vasculaire, là où le flux sanguin est perturbé ou ralenti en raison de la géométrie vasculaire (courbure, embranchement, bifurcation), ce qui se traduit par des forces de cisaillement (« *shear stress* » en anglais) anormales du sang sur l'endothélium. Pour fonctionner normalement, ce dernier a besoin d'être exposé à un flux laminaire et à des forces de frottement plutôt élevées. Lorsque le flux sanguin est perturbé, le cisaillement y est anormal, ce qui entraîne une dysfonction endothéliale. [174]

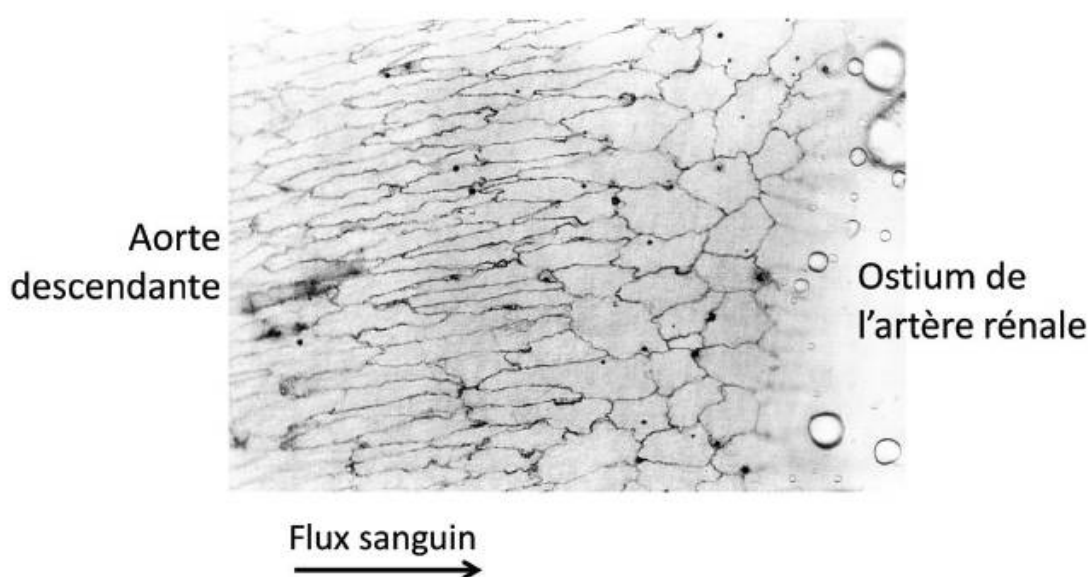


Figure 20 : Cellules endothéliales à l'entrée (ostium) d'une artère rénale [174]

Les cellules endothéliales aortiques sont allongées dans le sens de l'écoulement sanguin en amont de l'ostium. Au niveau de l'ostium, où le cisaillement est perturbé, les cellules endothéliales ont une forme plutôt pavimenteuse, sans orientation privilégiée. [174]

3.3.1 Les étapes de la formation d'une plaque d'athérosclérose : [37]

Avec les VLDL et leurs "restes", les IDL issues de l'hydrolyse de leurs triglycérides par la LPL et la Lp(a), les LDL sont l'une des lipoprotéines athérogènes dont les concentrations circulantes sont étroitement liées au risque de maladie cardiovasculaire et d'athérosclérose précoce. [37]

La première étape de la formation d'une lésion athérosclérotique est la pénétration des lipoprotéines athérogènes dans l'espace sous-endothélial.

Il n'est pas forcément nécessaire que l'endothélium soit lésé puisque les lipoprotéines circulantes, dont le diamètre est inférieur à 70 nm, peuvent franchir l'endothélium notamment par phénomène de transcytose. [37]

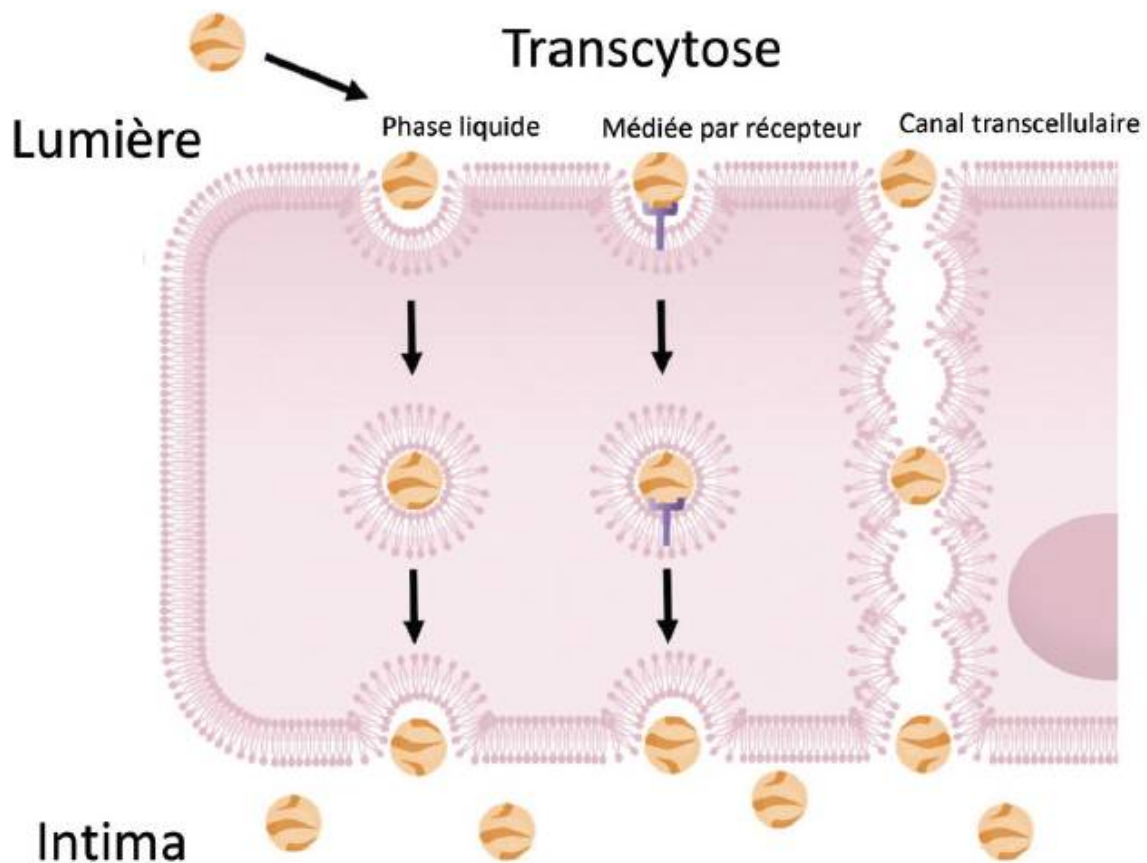


Figure 21 : Représentation schématique du transport des macromolécules plasmatiques par les vésicules endothéliales [174]

Cette diffusion des lipoprotéines a lieu dans des lieux exposés à un flux sanguin perturbé (pression, forces de cisaillement, turbulences, stagnation du flux sanguin), ce qui explique la topographie hétérogène des plaques qui apparaissent de façon privilégiée dans certains sites : courbes, bifurcations, origines des branches. [37]

En effet, l'accumulation des lipoprotéines au niveau de l'intima traduit un déséquilibre entre leurs flux entrants et sortants (différents facteurs peuvent se combiner pour engendrer ce déséquilibre comme, par exemple, une augmentation de la perméabilité endothéliale, des facteurs hémodynamiques, une concentration élevée de lipoprotéines sériques, etc.)

Si les lipoprotéines entrent dans l'espace sous-endothélial, elles peuvent diffuser dans l'autre sens, c'est-à-dire ressortir. [37]

Il est donc nécessaire qu'elles soient conservées dans l'espace sous-endothélial : c'est la rétention des lipoprotéines, phénomène qui consiste à les capter en les retenant dans l'intima, Cette rétention est rendue possible par l'interaction des lipoprotéines avec des récepteurs tels que le récepteur des VLDL, LRP (LDL receptor-related protein), qui sont présentés sur les cellules de la paroi artérielle et notamment avec les protéoglycanes de la matrice extracellulaire. [37]

Les lipoprotéines piégées subissent des transformations progressives, notamment des modifications oxydatives qui représentent une étape importante du processus. Les LDL peuvent être oxydées dans la paroi artérielle au contact des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses ou des macrophages qui produisent des radicaux libres d'oxygène (RLO).

Les LDL oxydées sont en effet trouvées dans les plaques d'athérosclérose alors que leurs concentrations circulantes sont très faibles. Très brièvement, l'oxydation des LDL commence par la peroxydation des acides gras polyinsaturés transportés (AGPI) par les LDL, les AGPI qui estérifient le cholestérol, les phospholipides (PL) et les triglycérides (TG). [37]

Le phénomène se diffuse et s'amplifie surtout grâce à l'action d'une enzyme, principalement liée aux LDL, la PAF-AH (platelet activating factor acetylhydrolase) ou la Lp-PLA2 (lipoprotein-associated phospholipase A2) qui a une activité de phospholipase-A2. Ceci conduit à la fragmentation de ces AGPI avec formation de cétones, qui sont éliminées, et d'aldéhydes qui se lient aux résidus Lys de l'apoB100 augmentant ainsi sa charge négative.

La conséquence directe est qu'une LDL ainsi modifiée ne peut plus se fixer au récepteur cellulaire de la LDL native, mais elle peut se lier aux récepteurs scavenger représentés à la surface des macrophages, des CML et des cellules endothéliales. [37]

Ces changements par oxydation des LDL ont deux conséquences majeures : l'initiation d'une réaction inflammatoire qui va s'amplifier et la formation de cellules spumeuses. L'endothélium d'une artère saine est possédé de propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes et anti-thrombotiques. L'existence de LDLox dans l'espace sous-endothélial altère les propriétés endothéliales, entraînant l'attraction, l'adhésion et la pénétration de cellules sanguines telles que les monocytes et les lymphocytes T dans la paroi artérielle. [37]

Ces cellules entretiennent un processus inflammatoire qui va stimuler le développement de la lésion, ce qui explique pourquoi l'athérosclérose est actuellement considérée comme une maladie inflammatoire des grosses artères. [37]

Les LDLoxes stimulent les cellules endothéliales (qui présentent à leur surface des protéines d'adhésion : sélectines E et P et les immunoglobulines), ce qui entraîne leurs l'adhérence à la surface de l'endothélium vasculaire puis leur pénétration dans l'intima artérielle. [37]

Plusieurs cytokines pro-inflammatoires sont trouvées dans la plaque d'athérome telle que le TNF α (facteur de nécrose tumorale α), l'IFN γ (interféron γ), les IL (interleukines) 1, 6, 8, 12 ou IL-18. Ces cytokines perpétuent le recrutement des monocytes circulants en stimulant la production de chimiokines par les cellules de la plaque, leur adhésion et leur pénétration dans l'espace sous-endothélial. D'autres cytokines modulent l'activité des CML, comme l'IFN γ , qui inhibe leur production de collagènes de type I et III, tandis que l'IL-1 et le TNF α entraînent la libération de métalloprotéinases (MMP) par les cellules de la plaque, capables de dégrader la MEC, fragilisant ainsi la plaque. [37]

De plus la présence de LDLox dans la paroi artérielle entraîné la formation de cellules spumeuses. Les changements structurels subies par les LDLox leurs empêchent de se lier aux récepteurs des LDL natives, dont l'expression est étroitement régulée par la concentration intracellulaire de cholestérol. [37]

Les LDLox sont fixés par des récepteurs "scavenger" (éboueurs) dont la spécificité de ligand est large. Portés par les macrophages mais aussi par les CML, ces récepteurs, contrairement aux récepteurs des LDL natives, ne sont pas contrôlés négativement par le contenu en cholestérol intracellulaire, ce qui entraîne la formation de cellules riches en

cholestérol, typiques des lésions d'athérosclérose. LOX1 (lectin-like oxidized LDL) est parmi les récepteurs scavenger, de découverte récente et spécifique du LDLox. Initialement exprimé spécifiquement, par les cellules endothéliales comme il a depuis été trouvé sur de nombreux autres types de cellules comme les CML, les macrophages et les plaquettes. Il est hautement exprimé dans les plaques d'athérosclérose humaines et une forme soluble est sécrétée dans la circulation. il semble jouer un rôle majeur dans les phénomènes d'inflammation, l'initiation, la progression et la déstabilisation de la plaque athérosclérotique [37]

Les différentes étapes de la formation de la plaque d'athérosclérose : [174]

1. Pénétration et accumulation des LDL dans l'intima ;
2. Oxydation des LDL (ox-LDL) ;
3. Expression des molécules d'adhérence comme VCAM-1 et libération de chimiokines comme CCL2 par les cellules endothéliales activées ;
4. Recrutement, margination et diapédèse des monocytes/ macrophages et des lymphocytes ;
5. Différentiation des monocytes en macrophages en réponse au CSF-1 ;
6. Captation des LDL modifiées par les macrophages par l'intermédiaire des récepteurs « éboueurs » (scavenger) et transformation des macrophages en cellules spumeuse ;
7. Production d'interféron- γ (IFN γ) pro-athérogène par les lymphocytes Th1 et d'IL-10 anti athérogène par les lymphocytes T régulateurs (T reg)

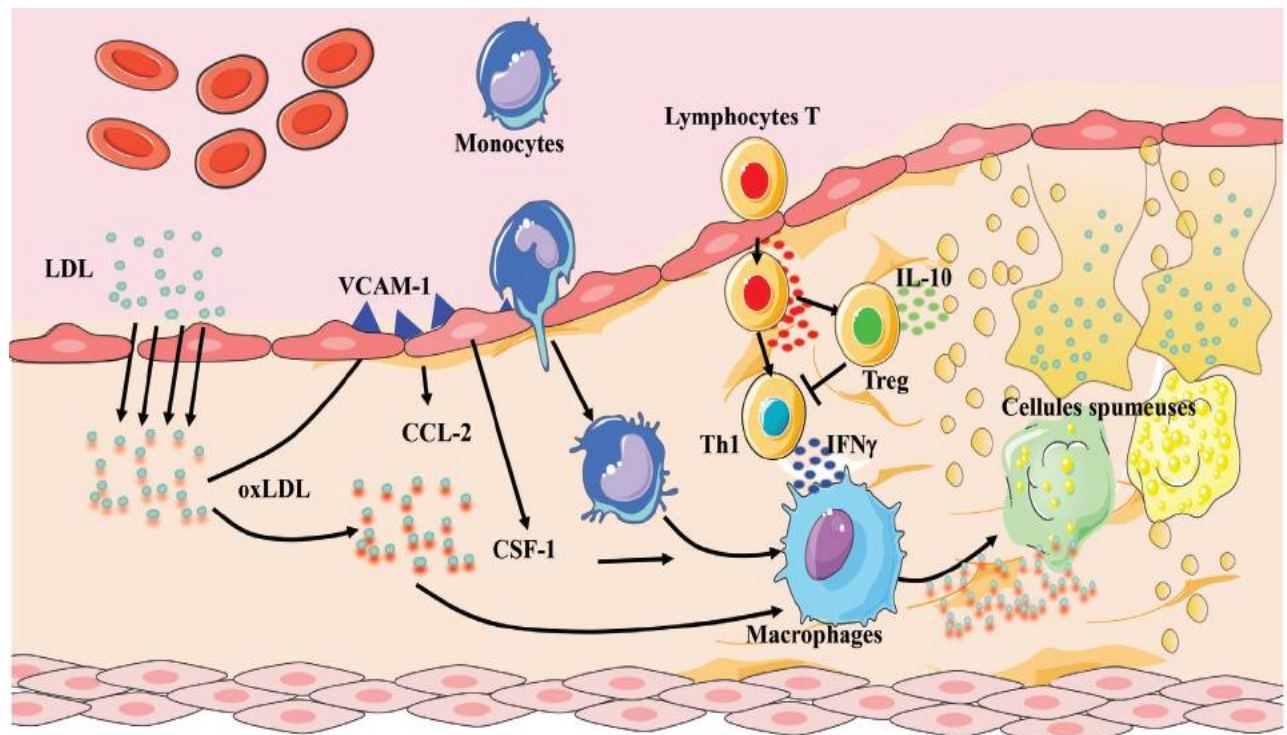


Figure 22 : Représentation schématique des différentes étapes de la formation de la plaque d'athérosclérose [174]

3.3.2 Evolution de la plaque d'athérosclérose :

Divers facteurs chimiotactiques et facteurs de croissance émis par les leucocytes activés et les cellules de la paroi artérielle favorisent la migration des CML du média vers l'intima et prolifèrent. Elles enrobent ensuite progressivement le centre composé de lipides, de cellules en apoptose et de cellules nécrotiques. [37]

Les CML évoluent d'un phénotype contractile différencié à un phénotype sécrétoire avec libération de protéines de la MEC, ce qui donne lieu à la formation de la coiffe fibreuse, celle-ci est composée de collagènes de type I et III, de glycoprotéines, dont la glycosaminoglycane et de fibronectine, et les cellules endothéliales créent un revêtement qui englobe la lésion.

La plaque croît longtemps sans modifier le diamètre vasculaire: c'est le processus d'adaptation des vaisseaux athérosclérotiques, appelé remodelage vasculaire. [37]

Cependant, lorsque la masse intimale atteint plus de 40 % de la surface totale de la paroi, le remodelage excentrique de l'artère n'est plus suffisant pour retenir la plaque ; son développement se déroule alors aux dépens de la lumière artérielle et entraîne son obstruction progressive. [37]

Le risque d'une plaque n'est pas tant sa taille que les complications probables, telles que les hémorragies dues à la déchirure des micro-vaisseaux qui l'irriguent, l'érosion de l'endothélium recouvrant la coiffe fibreuse ou la rupture de la plaque avec, dans les deux derniers cas, la constitution d'un thrombus liminal. [37]

Différents facteurs intrinsèques permettent la fragilisation de la plaque.

Le noyau lipidique est très chargé en cholestérol non estérifié susceptible d'induire l'apoptose des macrophages, contribuant ainsi à l'augmentation des dépôts lipidiques acellulaires. Aussi L'apoptose des cellules de la paroi artérielle. [37]

Les cytokines pro-inflammatoires produites peuvent entraîner l'apoptose de tous les types de cellules de la plaque et la libération de microparticules apoptotiques.

Tous ces facteurs intrinsèques sont fondamentaux pour comprendre la rupture de la plaque, à laquelle participent aussi des facteurs extrinsèques, par exemple une crise d'hypertension ou un effort important. [37]

La destruction de la coiffe fibreuse met le sang en contact avec les éléments thrombogènes du noyau lipidique, déclenchant ainsi le phénomène de thrombose. [37]

L'apoptose des cellules endothéliales serait primordiale en étant la cause de la dénudation endothéliale mais aussi de l'élévation locale du pouvoir pro-coagulant augmenté par l'apport du facteur tissulaire porté par les microparticules circulantes, véritables vecteurs de dissémination du potentiel pro-coagulant. [37]

Dans environ 20 à 40 % des cas, il n'y a pas de véritable rupture de plaque mais une érosion de l'endothélium luminal mettant le sang en contact avec l'espace sous-endothélial, mais les conséquences en termes de thrombose sont similaires. [37]

3.4 Anatomopathologie :

La caractérisation des stades histologiques de l'athérosclérose est importante pour comprendre les mécanismes impliqués dans la formation des plaques et qui peuvent jouer un rôle dans l'apparition d'événements ischémiques cliniques.

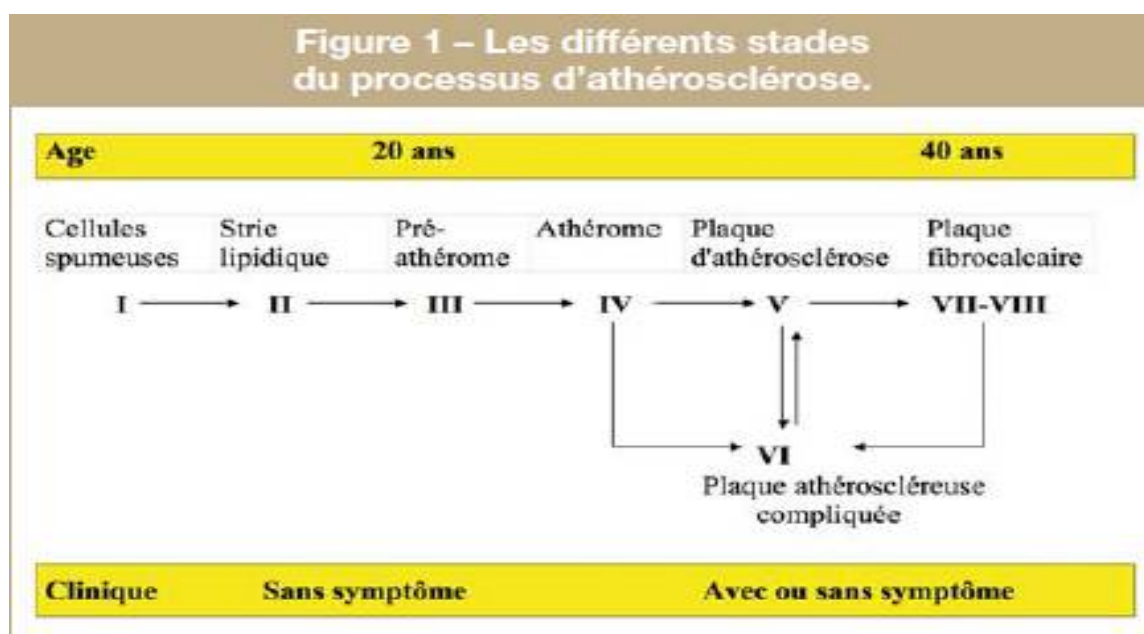


Figure 23 : Les différents stades du processus d'athérosclérose [37]

Le stade I : est caractérisé par la présence de cellules spumeuses isolées dans l'intima, autrement dit de macrophages contenant des lipides abondants dans leur cytoplasme. [37]

Le stade II : ou Les stries lipidiques sont composées de cellules spumeuses d'origine macrophagique mais aussi de cellules musculaires lisses (CML) chargées de lipides. Ces cellules spumeuses constituent de petits amas de couches cellulaires, visibles à l'œil nu, qui font saillie légèrement dans la lumière artérielle. Les stries lipidiques peuvent régresser ou évoluer vers les deux stades suivants (III et IV) correspondant à la progression de la lésion d'athérosclérose. [37]

Le stade III ou pré athérome : qui peut être observé chez les adultes, correspond au stade précédent associé à une accumulation abondante de dépôts lipidiques extracellulaires.

Ce phénomène est dû à la mort des cellules spumeuses, qui provoque l'accumulation de petites quantités de lipides regroupés en petits agrégats sans véritable constitution de centres lipidiques. [37]

Le stade IV : est défini par le rassemblement des lipides extra et intracellulaires en un amas nommé noyau lipidique formant l'athérome. Cette lésion n'est pas encore accompagnée d'une réaction fibreuse. [37]

Le stade V correspond à la plaque d'athérosclérose mature. La fibrose ou la chape fibreuse entoure le noyau lipidique en l'isolant de la lumière artérielle. [37]

Ce tissu fibreux est produit par les CML et se compose de collagène, de mucopolysaccharides, d'élastine et de fibrine. [37]

L'évolution du stade V au stade VI de la plaque d'athérosclérose compliquée est irrégulière, se produit après l'âge de 40 ans et reste longtemps asymptomatique.

Trois grands types de complications sont habituellement décrits :

- la rupture de la chape fibreuse (VIa)
- l'hémorragie intra-plaque (VIb) et la thrombose (VIc), qui contribuent largement à l'évolution de la plaque, notamment par incorporation de matériel hématique. [37]

À un âge plus avancé, on peut trouver des plaques fortement calcifiées (stade VII) ou presque exclusivement scléreuses (stade VIII) qui peuvent être considérées comme terminales de la plaque, même si ces formes avancées n'ont probablement pas complètement perdu la capacité de se compliquer à nouveau et de revenir au stade VI. [37]

La sévérité des lésions dépend beaucoup de leur localisation, de leur précocité et de leur vitesse d'évolution ; le patrimoine génétique de l'individu et son alimentation au fil des ans vont jouer des rôles imbriqués conduisant à des accidents cardiovasculaires plus ou moins précoces, graves et multiples impliquant les différents vaisseaux pouvant être touchés. [37]

3.5 Pathologies liée à l'athérosclérose [38/39]

3.5.1 L'accident vasculaire cérébral (AVC)

L'AVC est une urgence médicale absolue et doit être pris en charge aussi rapidement que possible.

Dans 40% des cas, il y aura des séquelles avec des dommages irréversibles au cerveau (comme l'hémiplégie, l'aphasie...), et 60% des patients récupèrent leur indépendance fonctionnelle. Le taux de mortalité à un an est estimé à 30%. correspond à une obstruction ou à une rupture d'un vaisseau transportant le sang vers le cerveau. Les cellules nerveuses étant privées d'O₂, elles subissent une perte de fonction avec peu ou pas de renouvellement. [38/39]

Il existe différents types d'AVC :

3.5.2 Infarctus cérébraux thrombotiques/ischémiques (80 à 85 % des cas):

Ils sont dus à une obstruction d'une artère cérébrale par un thrombus.

L'athérosclérose peut être une des causes principales avec, par exemple, un thrombus dans le cœur qui serait transporté par la circulation vers une artère cérébrale.

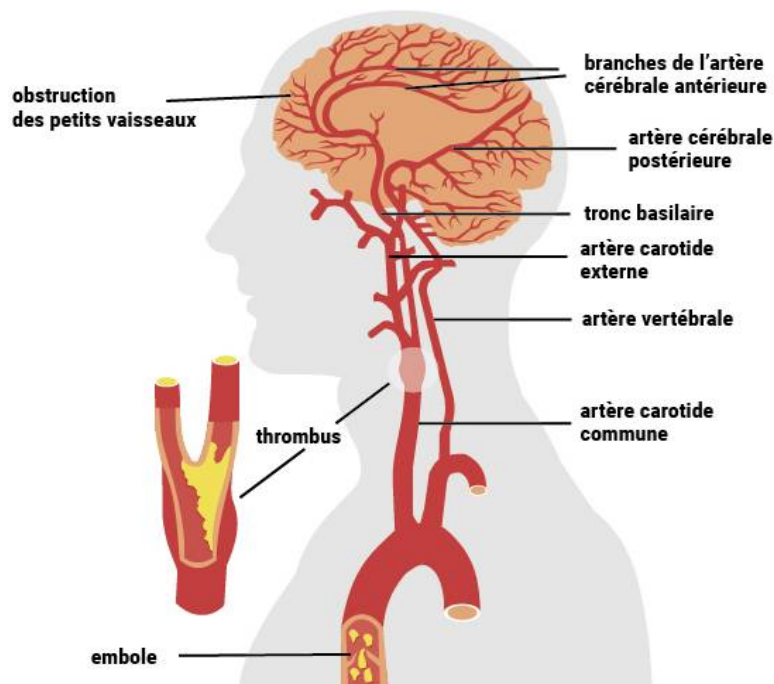


Figure 24 : Schématisation de l'AVC thrombotique [39]

3.5.3 Les hémorragies cérébrales (15% des cas) et les hémorragies méningées (5% des cas) :

Elles correspondent à la déchirure d'une artère cérébrale ou à la déchirure d'un anévrisme entraînant une hémorragie. Le tissu cérébral est alors envahi par un hématome qui comprime et altère les cellules nerveuses en provoquant une souffrance.

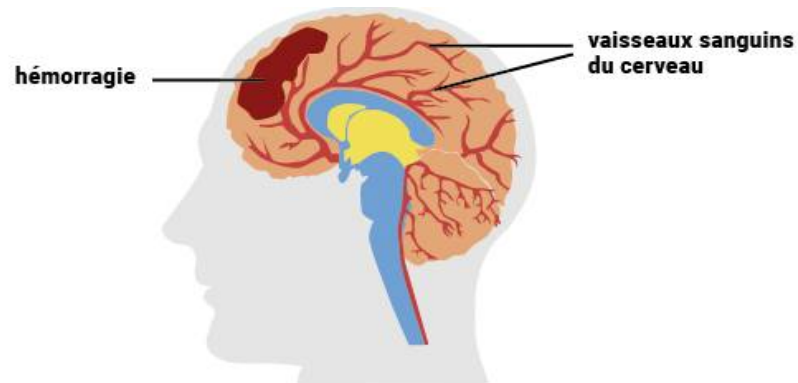


Figure 25 : Schématisation de l'AVC hémorragique [39]

Les symptômes de l'AVC : [38/39]

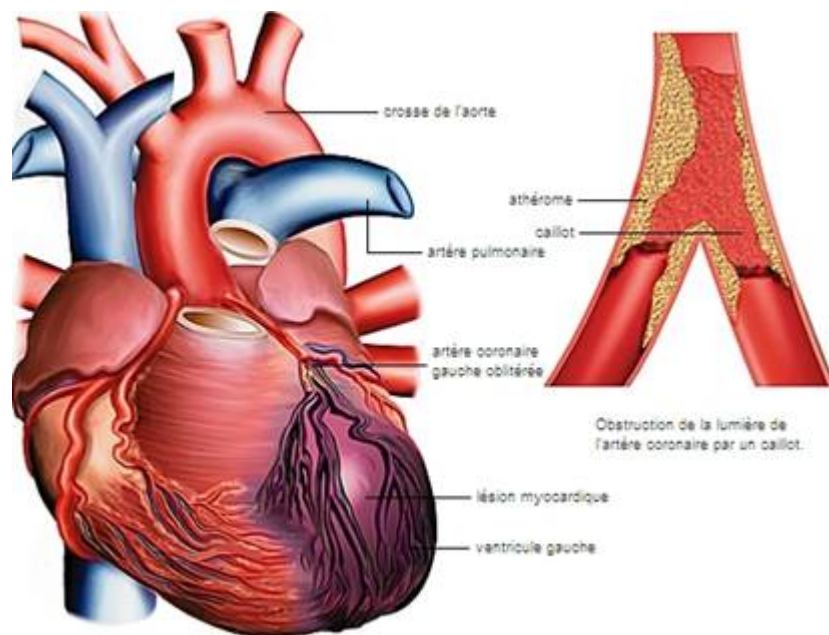
- ❖ faiblesse musculaire.
- ❖ paralysie d'un ou plusieurs membres, ou du visage.
- ❖ perte de sensibilité par engourdissement.
- ❖ une diplopie, perte de vision d'un œil ou d'une moitié du champ visuel pour chaque œil.
- ❖ difficultés à parler, à trouver ses mots, difficultés de compréhension.
- ❖ troubles de l'équilibre, troubles de la mémoire, incoordination des membres, troubles de la vigilance, mal de tête brutal.....

3.5.4 Maladies coronaires :

La maladie coronarienne est un déséquilibre entre l'offre et la demande d'oxygène dans le myocarde. L'artère coronaire peut être bouchée par un thrombus ou rétrécie par l'athérosclérose. La rupture d'une plaque est constatée. Le sang est alors en contact avec la

plaque déchiré, ce qui va entraîner la cascade de coagulation, avec activation des plaquettes et formation d'un thrombus qui peut obstruer partiellement ou totalement l'artère concernée.

Cette situation empêche une bonne circulation du sang dans les artères coronaires. En présence d'un débit insuffisant, le cœur ne reçoit pas assez d'O₂ pour le bon fonctionnement de ses cellules musculaires. On observe des troubles de la contraction du cœur, qui peuvent entraîner des troubles du rythme, une insuffisance cardiaque et la mort éventuelle (nécrose) des tissus en aval. C'est l'ischémie qui déclenche la douleur. Plus le diamètre de l'artère est petit, plus l'ischémie est importante. [38/39]



- **L'angor**

L'angine de poitrine est l'un des symptômes cliniques de la maladie coronarienne.

Elle se manifeste par une douleur thoracique profonde correspondant à l'ischémie d'une zone du cœur (zone qui ne reçoit pas assez d'O₂ en raison de la présence d'une occlusion partielle d'une artère coronaire). L'ischémie provoque une douleur accompagnée d'une sensation de serrement intense qui se déclenche à l'effort. [38/39]

La douleur thoracique est extrêmement forte, angoissante, avec une impression de mort imminente. Elle est rétro-sternale en barre ou en étau, avec une irradiation possible d'une épaule à l'autre, à l'avant-bras, à la mâchoire, au cou, voire au dos. L'angine peut se transformer en infarctus si elle n'est pas prise en charge correctement. [38/39]

- **L'artériopathie des membres inférieurs :**

On parle d'AOMI lorsque l'athérosclérose touche une artère des membres inférieurs (un dépôt de LDL-C athérogène est observé dans les parois de l'artère) et qu'elle ne permet plus l'irrigation sanguine en raison d'une sténose ou d'une occlusion, Il y a également un processus de calcification des parois artérielles qui engendre des chutes de pression artérielle en aval de la sténose, ce qui entraîne une vasoconstriction réflexe qui réduit également le calibre des artères. L'apport sanguin, et donc l'apport en O₂, est alors insuffisant : les cellules et les tissus entrent alors en ischémie. [38/39]

3.6 Facteurs de risque d'athérosclérose :

L'hypercholestérolémie forme avec l'obésité, le diabète et l'hypertension l'un des principaux facteurs de risque d'athérosclérose engendrant des maladies cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, artériopathie périphérique...). [40]

Ces facteurs de risque sont surtout causés par les facteurs de risque comportementaux :

- alimentation déséquilibrée
- tabagisme,
- consommation excessive d'alcool
- stress.

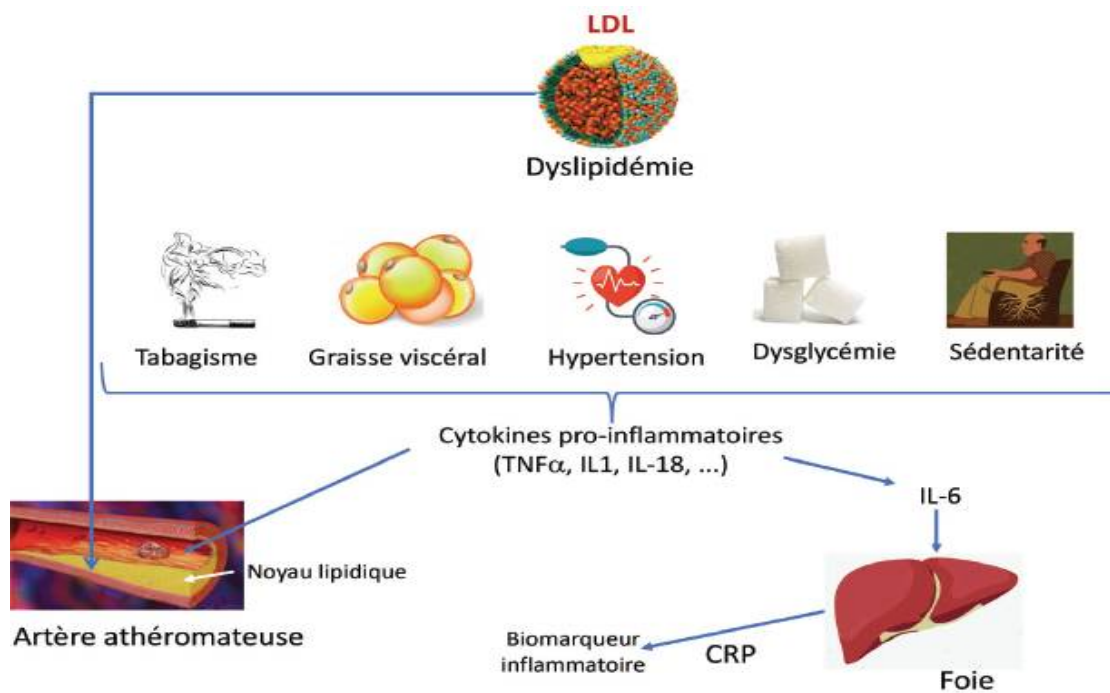


Figure 27 : Facteurs de risque influençant l'athérogenèse [174]

Les facteurs de risque influençant l'athérogenèse par le biais d'effets sur l'inflammation, appréciés par la CRP, une protéine de phase aiguë produite par le foie en réponse à l'IL-6. Les cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 β ou le TNF α peuvent encourager l'athérosclérose en exerçant une action directe sur la paroi artérielle, et en facilitant la progression de la plaque et les complications thrombotiques. [174]

La HAS (2010) définit l'hypercholestérolémie par un LDL-c > 4,1 mmol/L (1,6 g/L), l'hypertriglycéridémie par un TG > 2,3 mmol/L (2 g/L) et le HDL bas par un HDLc < 1,05 mmol/L (0,4 g/L) chez l'homme et un HDLc < 1,3 mmol/L (0,5 g/L) chez la femme.

Le risque cardiovasculaire est la probabilité qu'un individu subisse un événement cardiovasculaire sur une période donnée (par exemple, 5 ans, 10 ans). [40]

Certaines personnes assimilent plus rapidement le cholestérol contenu dans les aliments, alors que d'autres l'absorbent très lentement. Les différences sont donc importantes d'un sujet à l'autre. [40]

Il n'existe pas de consensus international sur les facteurs de risque associés à une hypercholestérolémie. Ils varient en fonction de la recommandation. [40]



***Quatrième partie Evaluation
les risques cardiovasculaires :
Les différentes recommandations***



4 Quatrième partie Evaluation les risques cardiovasculaires : Les différentes recommandations

4.1 Recommandations de l'Afssaps, 2005: [44]

(Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé),

- + L'âge (homme de 50 ans ou plus, et femme de 60 ans ou plus)
- + Les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin,
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin.
- + tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de trois ans
- + hypertension artérielle permanente traitée ou non
- + diabète de type 2 traité ou non
- + HDL-cholesterol < 0,40 g/L (1,0 mmol/L).

À l'inverse, il existe un facteur protecteur, conduisant à soustraire « un risque » au score de niveau de risque : HDL-C $\geq$ 0,60 g/L (1,5 mmol/L).

4.2 Recommandations européennes, 2011: [43]

(European Society of Cardiology (ESC) /European Atherosclerosis Society¹ (EAS)),
[43]

La présence de ces facteurs de RCV incite à réaliser une EAL dans le cadre d'une évaluation du RCV global :

- diabète de type 2, diabète de type 1 avec atteinte des organes cibles,
- maladie cardiovasculaire avérée,
- hypertension artérielle,

- tabagisme,
- $\text{IMC} \geq 30 \text{ mg/kg}^2$ ou tour de taille $> 94 \text{ cm}$ chez l'homme ($> 90 \text{ cm}$ pour les Asiatiques), $> 80 \text{ cm}$ chez la femme,
- antécédent familial de maladie cardiovasculaire précoce,
- maladie inflammatoire chronique,
- insuffisance rénale chronique modérée à sévère,
- antécédent familial de dyslipidémie,
- homme âgé de plus de 40 ans et femme à partir de 50 ans.

Le RCV est par ailleurs augmenté dans les cas suivants :

Les Sujets socialement défavorisés, sédentaires, avec une diminution des concentrations des HDL-C ou de l'apoA1, présentant ou augmentation de la concentration de TG, fibrinogène, homocystéine, apo B, lp (a). Et les sujets asymptomatiques avec une preuve préclinique d'athérosclérose, telle que la présence de plaques d'athérome ou un épaissement de l'intima-média carotidienne à l'échographie-doppler des artères carotides. Inversement, le risque peut être abaissé chez les sujets avec des concentrations élevées de HDL-C ou en cas de longévité familiale. [43]

4.3 Recommandations de BCGuidelines.ca (British Columbia), 2014 [42]

Les facteurs de risque sont catégorisés en facteurs de risque modifiables et facteurs de risque non modifiables :

Tableau 3 : Causes modifiables et non modifiables des MCV [42]

Causes modifiables	Causes non modifiables
Le tabagisme	Les antécédents familiaux de MCV ou dyslipidémie familiale
le stress et l'alcoolisme	L'âge (chronologique et biologique)
L'hypertension et le diabète	Le genre (homme)
Mauvais régime alimentaire	Insuffisance rénale chronique
Facteurs socio-économiques	Quelques maladies auto-immunes
Dyslipidémies	inflammatoires (ex : polyarthrites
Le poids du corps ou IMC	rhumatoïde, lupus érythémateux
La sédentarité	systemiques)
Facteurs psycho-sociaux (ex : emploi, revenu)	

4.4 Consensus français, 2016: [41]

(French Society of Endocrinology (SFE) /Francophone Society of Diabetes (SFD) /New French Society of Atherosclerosis (NSFA)),

Principaux facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) à prendre en compte chez les sujets présentant une dyslipidémie:

- Âge (homme ≥ 50 ans et femme ≥ 60 ans),
- Antécédents familiaux cardiovasculaires ischémiques (homme ≤ 55 ans et femme ≤ 60 ans),
- Tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans,
- Hypertension artérielle,
- HDL-cholestérol $\leq 0,40$ g/L ($\leq 1,0$ mmol/L),
- Diabète de type 2 ou diabète de type 1 de plus de 15 ans d'évolution et âge > 40 ans)

Insuffisance rénale (DFG < 45 ml/min, < 60 ml/min chez un adulte jeune)

4.5 Recommandations HAS, (2017)

Adulte de 40 à 65 ans :

Il est recommandé de faire évaluer le risque cardiovasculaire pour la prévention primaire en utilisant l'outil SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation). Cet outil estime le risque de mortalité cardiovasculaire sur 10 ans en se basant sur le sexe, l'âge (40 à 65 ans), le tabagisme, la pression artérielle systolique et le taux de cholestérol total. [40]

		FEMMES										HOMMES									
		NON FUMEUSES					FUMEUSES					NON FUMEURS					FUMEURS				
CHOL. TOT. mmol/L		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
PRESSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE (mmHg)	180	4	5	6	6	7	9	9	11	12	14	8	9	10	12	14	15	17	20	23	26
	160	3	3	4	4	5	6	6	7	8	10	5	6	7	8	10	10	12	14	16	19
	140	2	2	2	3	3	4	4	5	6	7	4	4	5	6	7	7	8	9	11	13
	120	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	2	3	3	4	5	5	5	6	8	9
	180	3	3	3	4	4	5	5	6	7	8	5	6	7	8	9	10	11	13	15	16
	160	2	2	2	2	3	3	4	4	5	5	3	4	5	5	6	7	8	9	11	13
	140	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	2	3	3	4	4	5	5	6	7	9
	120	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2	2	2	3	3	3	3	4	5	6
	180	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	3	4	4	5	6	6	7	8	10	12
	160	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8
	140	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
	120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
	180	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	4	4	4	5	6	7
	160	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	5
	140	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3
	120	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
	180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2
	160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figure 28 : Table de SCORE [40]

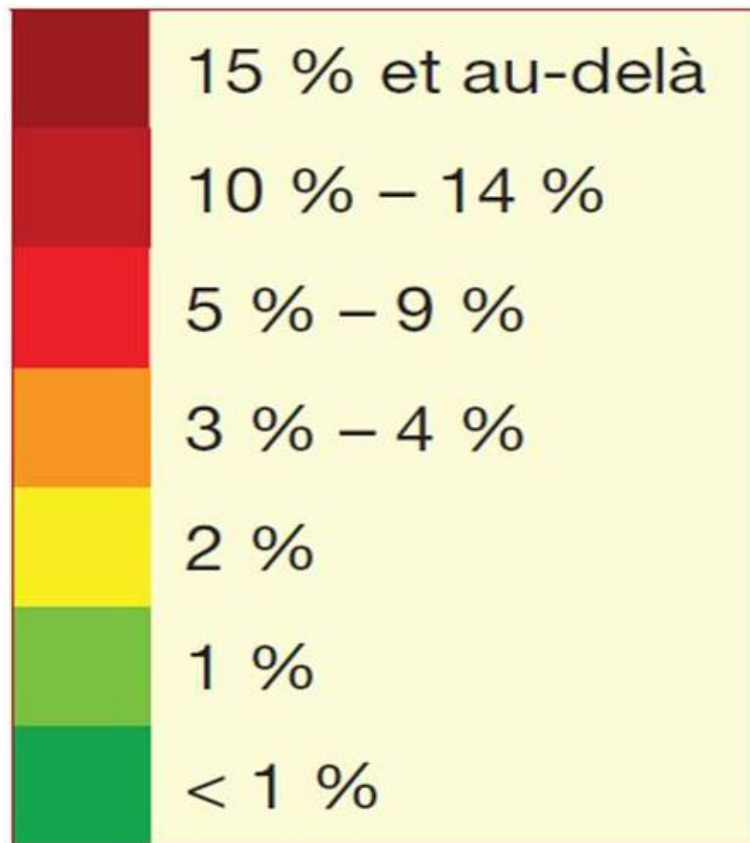


Figure 29 : Les couleurs des cases correspondent aux risques cardiovasculaires [40]

On définit alors quatre groupes de risque : (le groupe à risque très élevé, à risque élevé, à risque modéré et à risque faible).

- **Faible risque cardiovasculaire :**

- ❖ si la RCV selon SCORE est inférieure à 1%.

- **Risque cardiovasculaire modérée :**

- ❖ si leur RCV SCORE se situe entre 1 % et 5 % ou s'ils ont un diabète de type 1 ou de type 2, s'ils ont moins de 40 ans et s'ils ne présentent pas de facteurs supplémentaires de RCV ou de lésions des organes cibles,

▪ **Risque cardiovasculaire élevé :**

- ❖ si leur SCORE SVR se situe entre 5% et 10% ou s'ils sont diabétiques de type 1 ou de type 2 sans lésion de l'organe cible avec au moins un RCV, s'ils sont facteur de risque, s'ils ont 40 ans ou plus ou s'ils ont une insuffisance rénale chronique modérée ou ou une hypertension sévère (180/110 mm Hg),

▪ **Risque cardiovasculaire très élevé :**

- ❖ si leur RCV selon SCORE est plus élevé ou égal à 10% ou s'ils sont diabétiques de type 1 ou de type 2 de plus de 40 ans avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire ou une atteinte d'organe cible ou s'ils ont une insuffisance rénale chronique sévère ou s'ils ont ou s'ils sont en prévention secondaire.

Notez que le tableau SCORE ne convient pas aux patients souffrant d'hypertension sévère (BP $\geq$ 180/110 mm Hg), de diabète, d'insuffisance rénale chronique ou de hypercholestérolémie familiale

Tableau 4 : Niveau de risque cardiovasculaire [40]

Niveau de risque cardio-vasculaire	
Faible	SCORE < 1 %
Modéré	1 % $\leq$ SCORE < 5 %
	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
Élevé	5% $\leq$ SCORE < 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; $\geq$ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée
	TA $\geq$ 180/110 mmHg
Très élevé	SCORE $\geq$ 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 $\geq$ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère
	Maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire)

Sujet jeune

Chez les sujets jeunes (avant 40 ans) présentant plusieurs facteurs de risque, le risque est estimé à partir d'une table spécifique permettant d'estimer le risque relatif (ou excès de risque) par rapport à des sujets sans facteurs de risque. Ce tableau de risque relatif, ainsi que le concept d'âge cardiovasculaire, ne sont pas une aide à la décision de commencer un traitement médicamenteux mais d'informer les jeunes sujets sur le RCV et les adaptations nécessaires de leur mode de vie. [40]

Sujet âgé

L'âge avancé est souvent le principal facteur d'augmentation de la RVS. Cela peut conduire à un sur traitement des personnes âgées à faible risque. En l'absence d'un outil évalué, il est recommandé de considérer avec ces patients l'existence de facteurs de risque, les comorbidités, les effets indésirables potentiels, les bénéfices attendus du traitement, la présence d'une fragilité et le choix du patient. [40]

4.6 L'essentiel des recommandations du 2021 de la Société européenne de cardiologie pour la prévention cardiovasculaire [186]

Les anciennes recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) en matière de prévention cardiovasculaire (CV) ont été publiées en 2016. De nouveaux outils d'évaluation du risque CV, de nouveaux objectifs cibles et surtout de nouvelles thérapeutiques validées par des essais cliniques ont été proposés depuis. Cette mise à jour était donc indispensable pour orienter les professionnels de santé afin de diminuer l'impact des pathologies cardiovasculaires au niveau individuel ainsi qu'en population générale. Ce texte met l'accent sur les concepts nouveaux ou révisés, tout en reprenant l'essentiel de ces recommandations. [186]

L'évaluation du risque :

Les mesures de prévention cardiovasculaire demandent une stratification du risque afin d'identifier des facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV). Cette estimation individuelle du niveau de risque permet de proposer une prise en charge plus adaptée avec une attitude thérapeutique plus intensive chez les sujets présentant le risque le plus élevé.

Les outils de stratification du risque cardiovasculaire proposés sont un élément clé de ces nouvelles recommandations [186]

Les recommandations de l'ESC en 2016 proposaient d'utiliser l'échelle SCORE avec l'estimation du risque fatal à 10 ans pour l'initiation d'un traitement médicamenteux pour un seuil de risque de mortalité cardiovasculaire de 5 à 10%. Mais ce mode d'évaluation du risque présentait des limites importantes: [186]

- seuls les sujets âgés de 50 à 70 ans ont été pris en compte. Cependant, les sujets plus jeunes présentent également des facteurs de risque modifiables même si leur risque global reste faible sur la période considérée, alors que les plus de 70 ans, de plus en plus nombreux, sont souvent à haut risque...
- les conséquences en termes de bénéfice de l'intervention sont moins bien représentées par la seule estimation du risque de mortalité que par l'association morbidité-mortalité cardiovasculaire, à l'image d'autres modèles (essentiellement américains) prenant en compte ce paramètre plus global;
- les informations épidémiologiques utilisées comme référence étaient anciennes, datant d'avant 1986

C'est dans cette optique que l'échelle SCORE 2 (figure 1) a été élaborée pour fournir une évaluation plus adéquate de la morbidité cardiovasculaire à 10 ans chez les sujets âgés de 49 à 69 ans. [186]

Une nouvelle échelle de risque de morbidité cardiovasculaire SCORE-OP (Old Person) (figure 2) a été mise en place pour les sujets âgés jusqu'à 90 ans en intégrant les données les plus récentes des études d'observation et d'intervention chez ces sujets (en tenant compte des changements dans les groupes placebo).

Les variables prises en compte sont le sexe, l'âge, le tabagisme et la pression artérielle, alors que le cholestérol total est remplacé par le cholestérol non-HDL.

Ces échelles de risque SCORE 2 et SCORE 2-OP permettent donc d'estimer la morbidité et la mortalité cardiovasculaires à 10 ans pour les maladies cardiovasculaires (MCV) fatales et non fatales dues à l'athérosclérose : Infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral

Ce risque reste classé en 4 niveaux : bas modéré haut et très haut.

Il est adapté en fonctions des différentes régions européennes (et au-delà), avec là encore 4 niveaux de risque : faible ; modéré ; haut ; très haut (contre 2 dans les recommandations précédentes).

Ces échelles ne sont applicables que chez des sujets "apparemment sains", sans pathologie cardiovasculaire établie, sans diabète ni insuffisance rénale. [186]

Il convient de noter que, comme dans les recommandations ESC/EAS 2019 sur les dyslipidémies qui utilisent l'échelle SCORE originale pour l'estimation du risque, la prise en compte des antécédents cardiovasculaires d'hypertension artérielle (AH), de diabète, de maladie rénale chronique (MRC), de dyslipidémies génétiques entraîne la classification des sujets en risque CV élevé et très élevé.

Dans un effort pour personnaliser l'évaluation du risque CV en prenant en compte d'autres modificateurs de risque possibles dans le sens d'un niveau plus élevé, la collecte systématique de scores de risque génétique, de biomarqueurs circulants ou urinaires, de tests vasculaires supplémentaires ou de méthodes d'imagerie n'est pas recommandée. [186]

Cette notion est en retrait par rapport à la version précédente et en contradiction avec les recommandations lipidiques qui, par exemple, retiennent l'effet aggravant de la présence de plaques vasculaires. D'un point de vue clinique, la migraine avec aura doit être prise en compte dans l'estimation du risque CV, ainsi que la dysfonction érectile et les maladies inflammatoires chroniques chez l'homme. [186]

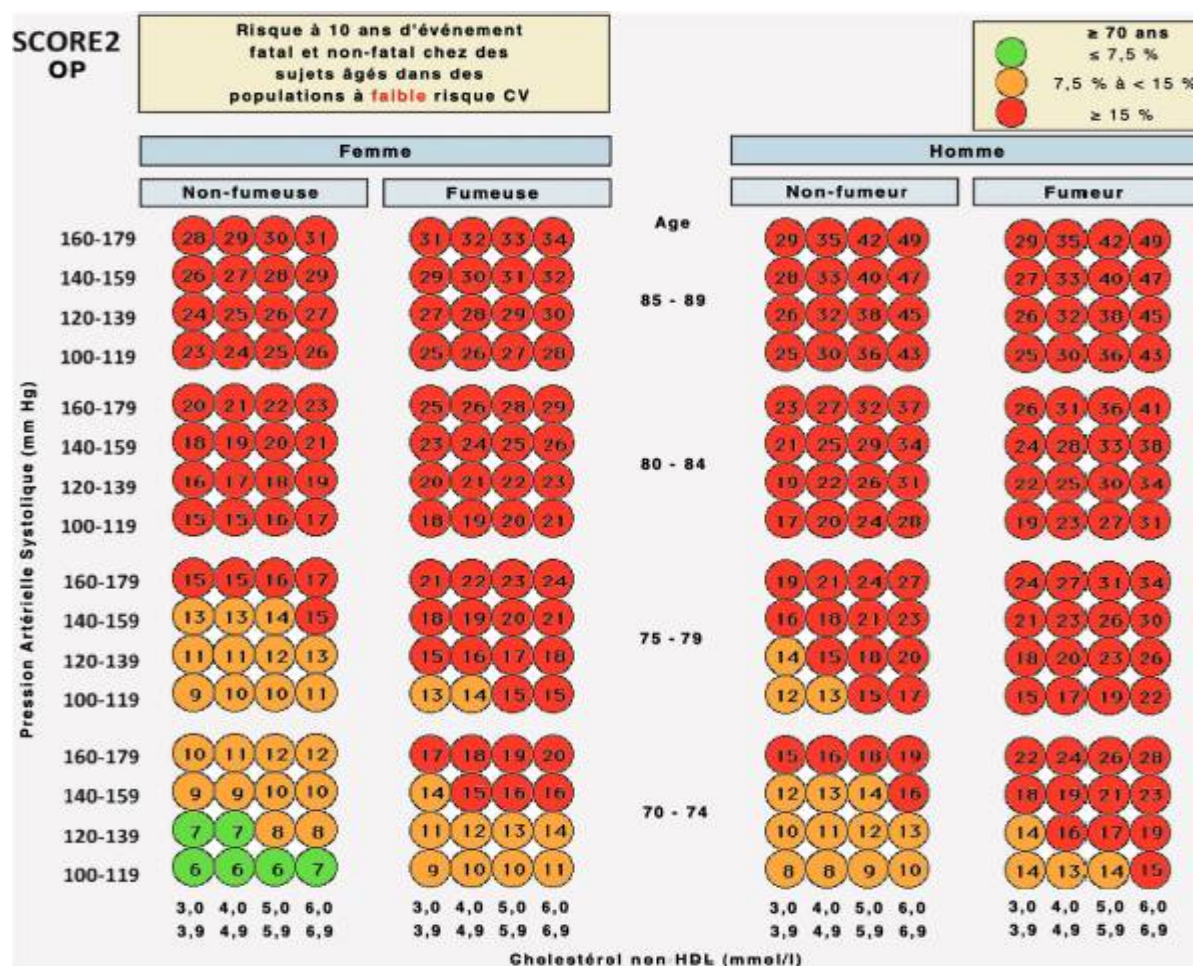


Figure 31 : Estimation du risque de morbidimortalité cardiovasculaire à 10 ans dans les régions à faible risque pour les personnes entre 70 et 89 ans [186]



***Cinquième partie :
Exploration d'une
anomalie lipidique***



5 Cinquième partie : Exploration d'une anomalie lipidique

L'hypercholestérolémie est totalement asymptomatique et est le plus souvent détectée lors d'une analyse sanguine de routine. Certains signes cliniques sont cependant révélateurs : arc cornéen, xanthélasma, xanthomes (tendon, peau)...

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2017 sur les dyslipidémies ayant été annulées, les recommandations actuellement en vigueur sont les recommandations européennes de 2019, qui prennent en compte le profil lipidique dans l'évaluation du risque cardio-vasculaire (CV). [175]

5.1 Les indications:

- dans le cadre d'une estimation globale du risque CV chez les hommes de plus de 40 ans et les femmes de plus de 50 ans ou ménopausées (pas de justification pour le dépistage au-delà de 80 ans)
- en cas de prescription d'une contraception hormonale œstroprogestative (associée à une glycémie à jeun)
- s'il existe un risque CV : Maladie CV documentée (prévention secondaire), hypertension artérielle (HTA), diabète, tabagisme actuel ou arrêté au cours des 3 dernières années, tour de taille supérieur ou égal à 94 cm chez l'homme et supérieur ou égal à 80 cm chez la femme, insuffisance rénale chronique (IRC) modérée à sévère, antécédents familiaux de maladie CV précoce (infarctus du myocarde (IM) ou mort subite avant 55 ans chez le père ou un parent masculin au premier degré, IM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou un parent féminin au premier degré), antécédents familiaux de dyslipidémie, maladie auto-immune ou maladie inflammatoire chronique. [175]

5.2 Prélèvement et conservation :

Un bilan lipidique est recommandé au moins une fois par an pour les patients diabétiques, car ces anomalies peuvent passer inaperçues pendant longtemps. Il repose sur un prélèvement de sang veineux (généralement au niveau du coude) avec un garrot retiré rapidement. Le tube sec (sérum) utilisé pour le prélèvement peut contenir un anticoagulant. Il

est recommandé de rester à jeun pendant au moins 12 heures. Il est recommandé de ne pas changer ses habitudes alimentaires au cours des 3 semaines précédant le prélèvement, ainsi que de ne pas consommer d'alcool par contre, l'eau minérale peut être consommée à tout moment, de fumer ou de pratiquer une activité sportive intense au cours des 72 heures précédant le prélèvement. [32]

Tous les adultes de moins de 80 ans devraient subir un dépistage s'ils présentent un facteur de risque, mais il n'y a aucune raison de répéter le test s'il est normal.

Cependant, s'il est anormale, il doit être répété pour confirmation 2 à 4 semaines plus tard, sans régime ni médicament. Si le résultat est bon (cholestérol total < 2 g/L), il n'est pas nécessaire de le refaire avant le début de la grossesse. Il n'est pas nécessaire de le refaire avant l'âge de 45 ans pour les hommes et de 55 ans pour les femmes, sauf si de nouveaux facteurs de risque apparaissent entre-temps. [45]

5.3 Aspect du sérum :

L'aspect du sérum doit être systématiquement déterminé après centrifugation de l'échantillon. Elle est liée directement à l'aspect des lipoprotéines en solution. Ainsi, la présence de HDL et de LDL ne change pas la limpidité du sérum lorsque leur concentration est élevée, à la différence des chylomicrons et des VLDL. [46 ,47]

Un sérum opalescent témoigne d'une augmentation des VLDL, tandis qu'un sérum lactescent résulte de la présence anormale de chylomicrons .Ainsi, les chylomicrons, en raison de leur très faible densité, ont la propriété de flotter spontanément à la surface du sérum après avoir laissé reposer le tube de collecte à 4°C.C'est pourquoi, en cas de présence d'opalescence ou de lactescence d'un sérum, il est nécessaire de vérifier son aspect après conservation à 4°C pendant 12 heures, c'est le test de crémage. c'est le test du crémage. Lors de l'ascension des chylomicrons, si le sous-nageant est clair, il témoigne de la seule présence anormale de chylomicrons ; par ailleurs, si la couche crémeuse est associée à un sous-nageant opalescent, elle traduit une augmentation concomitante des VLDL. Si le sous-nageant est opalescent, il traduit une augmentation concomitante des VLDL. [46 ,47]

Au total, un sérum clair peut représenter un profil lipidique normal, ou en cas d'hyperlipidémie, une augmentation des LDL ou des HDL. A l'inverse, un sérum qui n'est pas clair suggère une augmentation des VLDL (en cas d'opalescence) et/ou une présence anormale de chylomicrons (en cas de lactescence). [46 ,47]

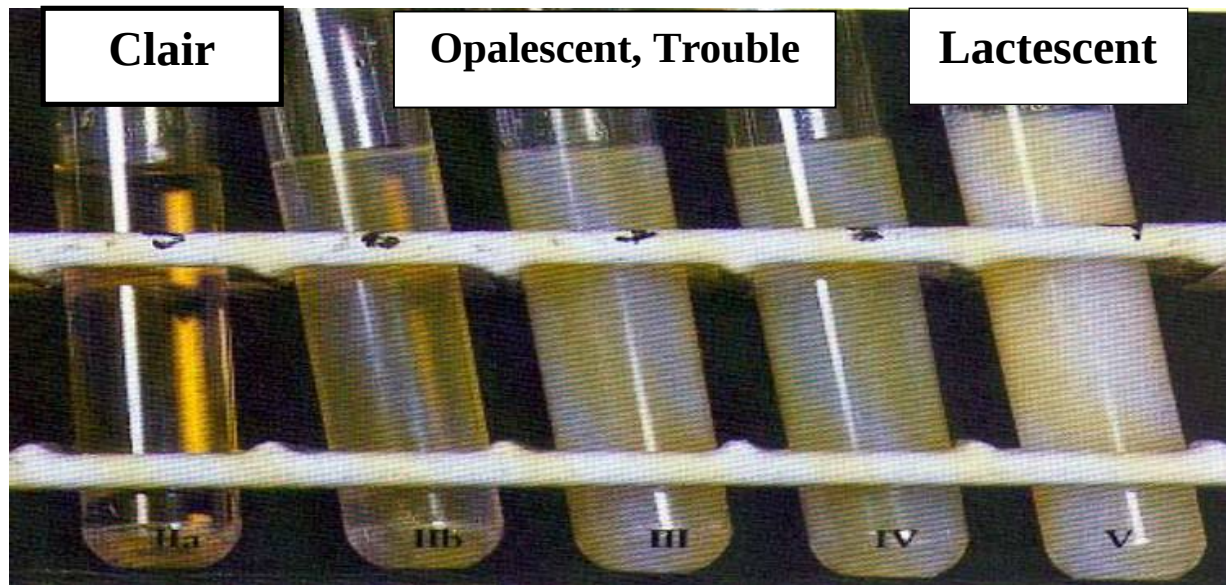


Figure 32 : Aspects du sérum lors d'un bilan lipidique [47]

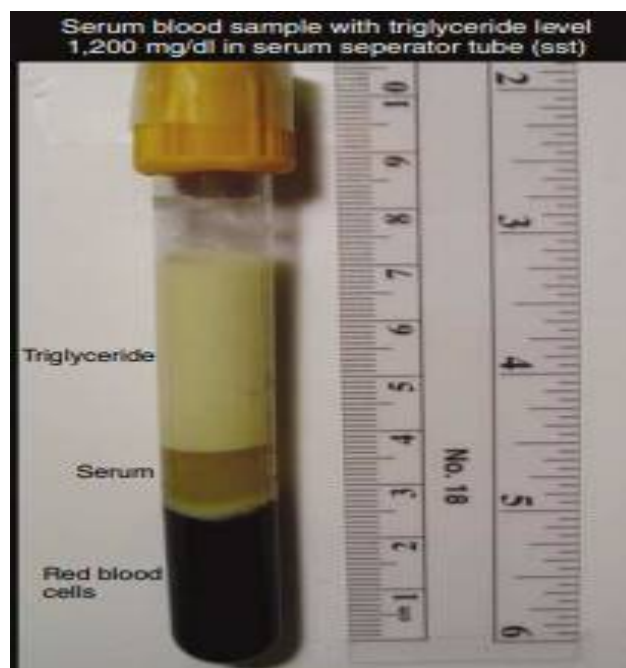


Figure 33 : Échantillon lactescent [48]

5.4 Phase analytique :

5.4.1 Détermination des paramètres de première intention :

5.4.1.1 Dosage du cholestérol total :

Le cholestérol total (CT), ainsi que les triglycérides (TG), sont couramment déterminés par des méthodes enzymatiques qui ont l'avantage d'être spécifiques et simplement automatisées. Elles font intervenir in fine une réaction indicatrice impliquant une peroxydase et un chromogène de nature phénolique (le plus souvent) ou non.

Le CT représente non seulement le cholestérol "non estérifié de l'enveloppe extérieure des lipoprotéines, mais aussi le cholestérol estérifié du noyau des lipoprotéines. Par conséquent, le dosage du CT comporte d'abord l'hydrolyse des esters de cholestérol par la cholestérol estérase, puis le cholestérol non estérifié est oxydé par la cholestérol oxydase, avec production en parallèle de peroxyde d'hydrogène quantifié par la réaction de Trinder ; cette réaction fait intervenir un substrat chromogène de la peroxydase, la 4-amino-antipyrine. [49]

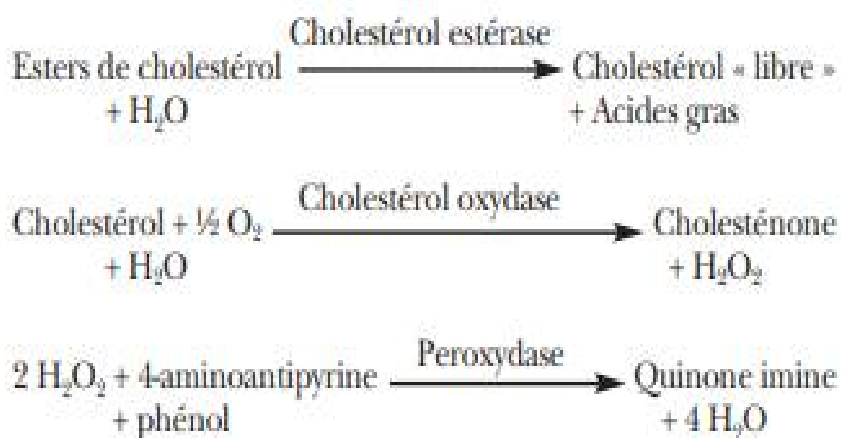


Figure 34 : Dosage du cholestérol total [49]

Le produit de la réaction (quinone imine) peut être détecté par colorimétrie à 505 nm et son taux est proportionnel au taux de cholestérol en fonction du temps de réaction (cinétique) ou à la fin de la réaction (point final). Cette dernière approche est généralement choisie car elle est plus précise et moins coûteuse en réactifs [50]

Si les réactions enzymatiques mises en œuvre pour l'hydrolyse des stéroïdes et l'oxydation du cholestérol sont spécifiques (en raison de la faible concentration d'autres stérols susceptibles d'interagir), la réaction de Trinder est la plus adaptée. La réaction de Trinder est sujette à des interférences en cas d'hémolyse, d'hyperbilirubinémie ou en présence de certaines substances réductrices comme l'acide ascorbique. [50]

- Autres méthodes de détermination du CT:

- ✚ Méthode spectro-réflexométrique utilisant un chromogène non phénolique,

- ✚ Méthode de référence : Chromatographie en phase gazeuse (GC) couplée à la spectrométrie de masse (MS).

5.4.1.2 Dosage des TG :

Il fait partie des dosages enzymatiques. Le dosage des TG est basé sur la mesure du glycérol, cédé après action d'une lipase. Sa quantification est fondée, après phosphorylation par une glycérol kinase et oxydation par la glycérol-3-phosphate oxydase, sur la mesure du peroxyde d'hydrogène formé par la réaction de Trinder modifiée. [49]

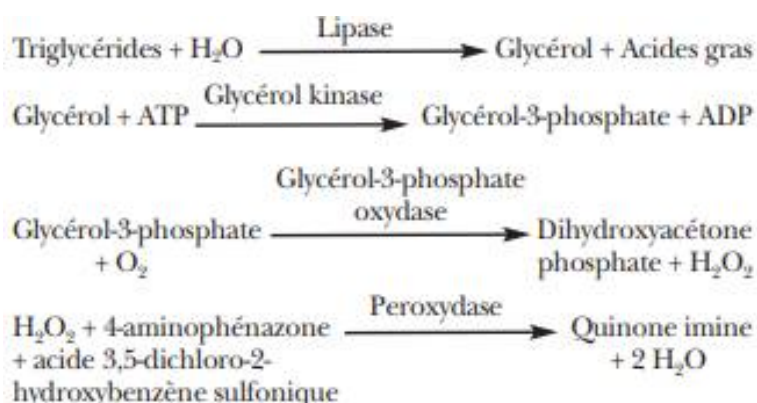


Figure 35 : Dosage des triglycérides [49]

La réaction colorée est proportionnelle aux niveaux de TG. La lecture se pratique sur une longueur d'onde de 505 nm.

On mesure ainsi non seulement le glycérol provenant de l'hydrolyse des TG sériques, mais aussi celui présent sous forme libre dans ce liquide. Il faut donc se méfier des fausses hypertriglycéridémies associées à des hyperglycérolémies.

Il appartient alors au biologiste de détecter une fausse hypertriglycéridémie, à travers l'aspect limpide du sérum (car la surcharge en glycérol ne le change pas celui-ci), et aussi par l'absence d'augmentation des VLDL. [51]

5.4.1.3 Dosage du c-HDL:

La détermination du HDL-C se réalise par une méthode enzymatique standardisée et automatisable, ou par détermination indirecte dans le surnageant obtenu après précipitation des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B. Cette dernière technique est moins utilisée ; bien que simple à mettre en oeuvre et peu coûteuse, elle exige des précautions pour assurer sa fiabilité, ce qui réduit la reproductibilité, et n'est pas entièrement automatisée. Les méthodes recommandées et les plus utilisées sont les méthodes de dosage direct du HDL-C, appelées techniques homogènes, qui sont des méthodes entièrement automatisées, ce qui les rend simples, précises et reproductibles. aujourd'hui, le dosage direct est préférentiellement réalisé par les laboratoires (88 %)

Leur principe est de précipiter sélectivement les VLDL et LDL sériques avec un mélange de polyanions et de cations divalents ; il insolubilise et agrège les lipoprotéines apolipoprotéines B (VLDL et LDL) qui sont précipitées lors de l'étape de centrifugation et suivie d'une mesure du HDL-C dans le surnageant.

La principale limite de cette analyse est que la séparation des phases est manuelle

Dans ces méthodes, le premier réactif R1 (qui contient de l' α -cyclodextrine et du sulfate de dextran (α -CD), ou un détergent polyanionique (PA-D), ou un anticorps anti- β -lipid Protein (AC)) masque l'accessibilité de lipoprotéines au réactif de détection (R2) avec ApoB. La spécificité de ces méthodes a été validée par ultracentrifugation séquentielle avec addition de quantités variables de chylomicrons, VLDL et LDL. [51]

Actuellement, la majorité des laboratoires exploitent des enzymes modifiées avec du polyéthylène glycol (PEG). La spécificité de l'action du cholestérol estérase et du cholestérol oxydase sur le HDL-C est alors assurée par la liaison covalente du PEG à ces enzymes, les empêchant d'accéder au cholestérol présent dans les lipoprotéines apo-B. La réaction de couleur terminale est basée sur la réaction du peroxyde d'hydrogène avec la 4-aminoantipyrine et un dérivé de la toluidine en présence de peroxydase. [51]

5.4.1.4 Détermination du cholestérol-LDL :

➤ **Calcul de LDL par la Formule de Friedewald.** [52]

Au début des années 1970, des formules ont été développées pour calculer le LDL-C à partir d'autres paramètres. Comme mentionné dans la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) quand le taux de triglycérides est inférieur à 3,4 g/l (3,9 mmol/l), le LDL-C est déterminé par la formule de friedwald comme suit, s'il est exprimé en g/l :

$$LDL-C = CT - [HDL-C - VLDL-C]$$

LDL-C (Low- density lipoproteins cholestérol)

CT (cholestérol total)

HDL-C (Hight- density lipoproteins cholestérol)

VLDL-C (Very-low-density lipoproteins cholestérol)

Le cholestérol associé aux VLDL étant estimé par :

+TG/2,2 lorsque les éléments de la formule sont exprimés en mmol/L.

+ou par TG/5 s'ils sont exprimés en g/L.

➤ **Méthodes directes**

A partir du milieu des années 1990, des méthodes appelées directes ont été commercialisées ; elles sont capables de mesurer le LDL-C en phase homogène et peuvent être totalement automatisées. Ces techniques sont basées sur différents principes :

Les lipoprotéines "non-LDL" sont masquées par les détergents, de sorte que le cholestérol avec lequel les enzymes réagissent ne réagit qu'avec les LDL. le choix de détergents sélectifs des diverses lipoprotéines permet de faire réagir, dans une première étape, le cholestérol "non LDL" sans apparition d'un produit réactionnel coloré, puis, dans une seconde étape, le cholestérol LDL avec, cette fois, apparition d'un produit réactionnel coloré quantifiable par spectrophotométrie. La précision de ces méthodes directes est meilleure que celle de la méthode de Friedewald. Elles sont fiables et permettent de déterminer le LDL-C jusqu'à des concentrations de TG d'environ 7 g/L (8 mmol/L). [51]

5.4.1.5 Performances analytiques du dosage des paramètres de L'Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)

Tableau 5 : Le tableau V récapitule les performances analytiques du dosage des paramètres de l'Exploration d'une anomalie lipidique. [53]

		CT	HDL-c	LDL-c	TG
SFBC Société Française de Biochimie	Fidélité intermédiaire	< 4 %	< 6 %	< 3 %	< 4,8 %
	Justesse (Biais)	< 5,7 %	< 8 %	-	< 6,4 %
	Erreur totale	-	-	-	-
Ricos	Fidélité intermédiaire	< 2,98 %	< 3,65 %	< 3,9 %	< 9,95 %
	Justesse (Biais)	< 4 %	< 5,61 %	< 5,46 %	< 9,57 %
	Erreur totale	< 9 %	< 11,63 %	< 11,9 %	< 25,99 %
NCEP National Cholesterol Education Program	Fidélité intermédiaire	< 3 %	≤ 4 % pour ≥ 0,420 g/L ET ≤ 0,0017 pour < 0,420 g/L	< 4 %	< 5 %
	Justesse (Biais)	< 3 %	< 5 %	< 4 %	< 5 %
	Erreur totale	< 9 %	< 13 %	< 12 %	< 15 %

5.4.2 Paramètres de deuxième intention :

5.4.2.1 Dosage de l'ApoA1 et B :

Leur place a été bien précisée par les recommandations de la HAS en juin 2009. Le dosage de l'Apo B apparaît plus particulièrement intéressant dans le contexte d'une insulino-résistance (diabète, syndrome métabolique) associée à une élévation des LDL petites et denses (sous-estimée par les LDLc), et pour le diagnostic étiologique des hyperlipidémies mixtes, afin de distinguer les hyperlipidémies combinées familiales et les dysbétalipoprotéinémies (l'Apo B n'est pas augmentée dans ce dernier cas). [175]

En raison de leur distribution spécifique dans les lipoprotéines, les apolipoprotéines A-I (apoA-I) et B (apoB) sont de bons marqueurs des HDL antiathérogènes et des LDL et VLDL athérogènes. Il est à noter que le dosage de l'apoB concerne principalement l'apoB100 ; l'apoB48, que l'on retrouve sur les lipoprotéines de transport des TG exogènes (c'est-à-dire les chylomicrons et leurs produits d'hydrolyse des TG par la lipoprotéine lipase (restes)) [51]

Les déterminations automatisées des apolipoprotéines A-I et B (non incluses dans l'Exploration d'une anomalie lipidique) sont basées sur des méthodes turbidimétriques ou néphélométriques utilisant une réaction immunologique (Ag-Ac) en milieu liquide. Une standardisation internationale a été initiée par la Fédération Internationale de Chimie Clinique et de Médecine de Laboratoire (IFCC), conduisant au choix d'un standard primaire unique pour chaque apolipoprotéine. Cette standardisation a permis une amélioration significative de la qualité des résultats [51]

Le test apoA-I peut être utilisé pour surveiller les faibles valeurs de HDL-C (interférence suspectée du test, immunoglobulines monoclonales ou hyperbilirubinémie). De même, le dosage de l'apoB est recommandé dans le cadre d'une hypertriglycémie (> 3,4 g/L ou 3,9 mmol/L), la formule de Friedewald ne peut donc pas être appliquée pour calculer le LDL-cholestérol. A noter que dans ces conditions, à partir de l'Apo B (en g/L), du cholestérol total et des triglycérides (en mmol/L), le LDL-C peut être calculé selon la formule établie par Planella et al. [51]

$$\text{LDL-C} = (0,41 \times \text{CT}) - (0,32 \times \text{TG}) + (1,70 \times \text{apoB})$$

5.4.2.2 Dosage de la lipoprotéine Lp(a): [54]

La lipoprotéine Lp(a) est composée d'apolipoprotéine (a) homologue au plasminogène, liée à l'apoB des LDL par des ponts disulfure.

Les techniques de dosage les plus couramment utilisées utilisent des anticorps monoclonaux contre l'apo(a) (ELISA) et l'immunoturbidimétrie plutôt que l'immunoturbidimétrie.



Le précipité a été mesuré à 600 nm par turbidimétrie.

La concentration de cholestérol effectivement transporté par les LDL est calculée par la formule de Dahlen qui tient compte du cholestérol transporté par la Lp(a).

$$\text{LDL-C} = \text{CT} - \text{C-HDL} - \text{C-VLDL} - \text{C-Lp (a)}.$$

Cette formule est applicable dans les mêmes conditions que la formule de Friedewald (absence de chylomicrons, TG <3,9 mmol/L ou 3,4 g/L), selon que les éléments du calcul sont exprimés en g/L ou en mmol/L, respectivement :

$$\text{LDL-C} = \text{CT} - \text{C-HDL} - (\text{TG}/5) - 0,3 \text{ Lp (a)}$$

Et

$$\text{LDL-C} = \text{CT} - \text{C-HDL} - (\text{TG}/2,2) - 0,75 \text{ Lp(a)}$$

Il est recommandé de la mesurer une seule fois chez les sujets à haut risque CV présentant une maladie coronarienne prématurée, en cas d'hypercholestérolémie familiale, de diabète ou chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. . [175]

➤ **Deux situations méritent une vigilance particulière.** [175]

- ✓ si Le c LDL est supérieure à 4,9 mmol/L chez l'adulte ou à 4,1 mmol/L chez l'enfant (moins de 15 ans), en cas d'absence de cause secondaire d'hypercholestérolémie, il est recommandé de rechercher une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.
- ✓ en cas d'hypertriglycémie : vérifier l'analyse de sang à jeun.

5.4.2.3 Le lipidogramme:

La cartographie lipidique est une méthode de séparation électrophorétique des principales classes de lipoprotéines sériques. Elle permet d'apprécier, de manière beaucoup plus simple que la technique de référence (ultracentrifugation) Les proportions relatives des fractions lipoprotéiques par rapport au sérum normolipidique Ils sont séparés en fonction de leur charge et visualisés par des colorants spécifiques aux lipides. qui peut être le *Noir Soudan* ou le *Fat Red 7B* (Rouge gras).

Il s'agit d'une analyse qualitative ou pseudo-quantitative des lipoprotéines (mesurées par des mesures densitométriques des colorants immobilisés dans les lipides des lipoprotéines, et non la proportion réelle de lipoprotéines). mais n'est réalisé que dans des laboratoires spécialisés, dans des indications rares.

La migration des composants dans le gel d'agarose peut mettre en évidence : d'éventuels chylomicrons résiduels dans les puits de sédimentation (généralement non présents dans le sérum des sujets à jeun), la bêta-lipoprotéine (LDL), la pré-bêta-lipoprotéine (Equivalent VLDL), éventuellement Lp(a) si la concentration est suffisamment élevée, et l'alpha-lipoprotéine (HDL)

Le but de cette analyse est d'aider à l'interprétation raffinée de l'exploration du métabolisme des lipoprotéines. Par conséquent, au cas où Pour l'hypertriglycémie, un profil lipidique peut déterminer si une augmentation des TG circulants Associé à une augmentation du ratio de lipoprotéines pré-bêta (VLDL) et/ou à une persistance anormale des chylomicrons après un jeûne de 12 heures. La carte des lipoprotéines permet également de distinguer le type IIb (fréquent) du type III (rare) face à des augmentations concomitantes de CT et TG. Enfin, les cartes de lipoprotéines peuvent identifier des lipoprotéines spécifiques dans les syndromes cholestatiques, tels que LPX (Ce dernier signe n'est bien sûr pas nécessaire au diagnostic) [46]

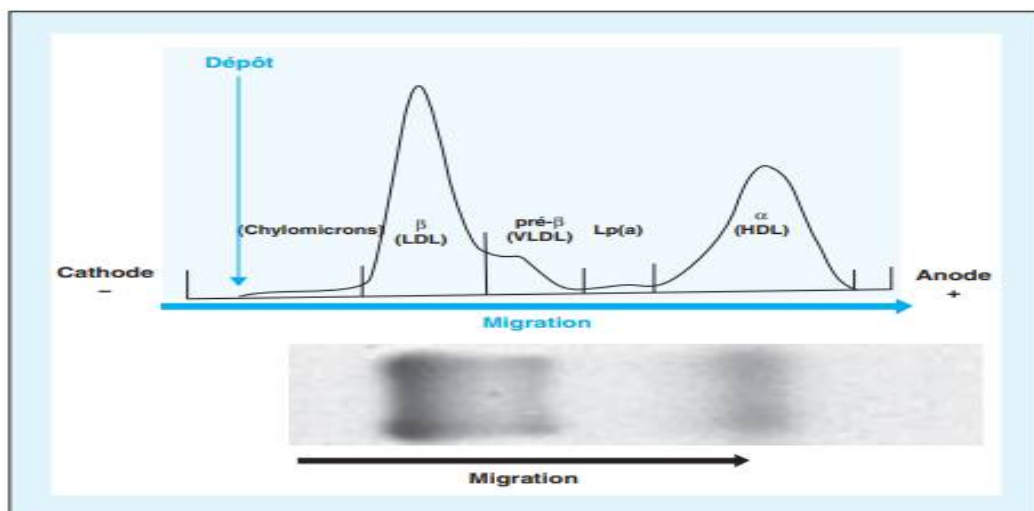


Figure 36 : Lipoprotéinogramme d'un sujet normolipidémique obtenu après électrophorèse du sérum en gel d'agarose et coloration par le Noir Soudan. [51]

Le principal intérêt du lipoprotéinogramme, qui n'est plus inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), est d'aider les cliniciens dans des interprétations délicates de l'exploration du métabolisme des lipoprotéines, pour "typer" certaines hyperlipoprotéinémies correspondant à la classification de Fredrickson (tableau 6)

Tableau 6 : Classification des dyslipoprotéinémies familiales selon Fredrickson et Lees [55]

Type de la dyslipidémie	Caractéristiques biochimiques et électrophorétiques	Fraction lipoprotéinique augmentée ou anormalement présente
I (hypertriglycéridémie exogène)	Sérum lactescent à jeun (crémage) ; cholestérol normal ou légèrement ↑, et triglycérides très ↑ Pas de migration électrophorétique (présence dans le puits de dépôt)	Présence de chylomicrons
IIa (hypercholestérolémie essentielle)	Sérum clair à jeun ; cholestérol très ↑, triglycérides normaux Lipoprotéinogramme : ↑β-lipoprotéines	↑LDL
IIb (hyperlipidémie mixte ou combinée)	Sérum opalescent à jeun ; cholestérol et triglycérides ↑ Lipoprotéinogramme : ↑β- et ↑pré-β-lipoprotéines	↑LDL et ↑VLDL
III (dysbétalipoprotéinémie)	Sérum opalescent à jeun ; cholestérol et triglycérides ↑ Lipoprotéinogramme : "broad-β"-lipoprotéines (β-large)	↑IDL
IV (hypertriglycéridémie endogène)	Sérum opalescent à jeun ; cholestérol normal ou modérément ↑ et triglycérides nettement ↑ Lipoprotéinogramme : ↑β- et ↑pré-β-lipoprotéines	↑VLDL
V (hypertriglycéridémie mixte)	Sérum opalescent à jeun ; cholestérol normal ou modérément ↑ et triglycérides nettement ↑ Lipoprotéinogramme : ↑β- et ↑pré-β-lipoprotéines	Présence de chylomicrons et ↑VLDL

5.5 La phase post-analytique :

5.5.1 Cholestérol total :

Sauf hypercholestérolémie familiale avec des concentrations cholestérol total très élevées (mentionnées lorsque les concentrations de LDL-c $\geq 1,9$ g/L (4,9 mmol/L)) et La concentrations des TG est normale, le chiffre de CT n'est pas recommandée de l'interpréter , elle ne doit être qu'un moyen de calculer le LDL-c (le paramètre principal pour évaluer le suivi thérapeutique du patient) car les concentrations de HDL-c peut varier de 0,3 à plus de 1 g/L (0,8 à 2,6 mmol/L). Cependant, dans le cas de l'évaluation du RCV à l'aide de la table SCORE, CT est l'un des éléments d'évaluation du niveau de risque, et sa concentration sera basée sur les autres éléments de la table SCORE (âge, sexe, tension artérielle systolique, fumeurs). Il devient donc inutile de donner la valeur usuelle de CT. [56]

5.5.2 Triglycérides :

Concernant les TG, la recommandation de la HAS lève toute ambiguïté et définit les concentrations « normales » comme $\leq 1,5$ g/L (1,7 mmol/L) et les concentrations d'hypertriglycémie sévère $\geq 5,0$ g/L ($\geq 5,6$ mmol/L). Bien que le rôle direct des TG dans le RCV reste controversé, les sujets présentant des traits génétiques induisant une hypotriglycémie semblent avoir une réduction d'environ 50 % du risque cardiovasculaire RCV par rapport à la population générale. Une hypertriglycémie sévère entraîne un risque de pancréatite aiguë, qui est associée à la présence de chylomicrons. Le risque cardiovasculaire RCV associé à l'hypertriglycémie est assez corrélé à la présence de lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL). [56]

5.5.3 HDL-Cholestérol :

Bien qu'un taux élevé de HDL-c ait été remis en question en tant que facteur causal de la protection cardiovasculaire, sa dose sérique fournit un marqueur puissant de MCV et doit donc rester dans les estimations de MCV. Il permet également le calcul du LDL-c. SCORE à une version électronique qui prend en compte les concentrations de HDL-c et permet une évaluation plus précise des risques. Les tests HDL-c sont actuellement fiables, mais la précision peut varier d'une technologie à l'autre est de 15 à 20 %. Selon la HAS 2017, le HDL-c est considéré comme faible lorsqu'il est inférieur à 0,4 g/L (< 1 mmol/L) chez l'homme et inférieur à 0,5 g/L ($< 1,30$ mmol/L) chez la femme. Les concentrations élevées de HDL-c ($> 0,6$ g/L ou $> 1,50$ mmol/L) ne sont plus considérées comme des facteurs de protection CV. [56]

5.5.4 LDL-cholestérol :

Les dernières recommandations en matière de prévention cardiovasculaire ont fait disparaître la nécessité d'une " cible " de LDL-C à atteindre en fonction du niveau de risque cardiovasculaire et ont proposé à la place une stratégie basée sur l'intensité de la réduction relative du LDL-C. [57]

En 2017, la HAS a publié des recommandations relatives au taux de LDL-C, qui seront interprétées en fonction du niveau de risque CV global évalué à l'aide du tableau SCORE ou

des facteurs de risque CV. A remarquer que les cibles ont des valeurs équivalentes aux seuils d'intervention thérapeutique. L'objectif est d'atteindre et de maintenir une concentration de LDL-C inférieure au seuil d'intervention thérapeutique. [40]

Tableau 7 : Objectifs et stratégies thérapeutiques [40]

Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		

5.6 Classification des hyperlipidémies :

5.6.1 Dyslipidémies primitives :

5.6.1.1 Classification selon Fredrickson [58]

Les hyperlipidémies sont généralement classées selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), sur la base des travaux de Fredrickson. Il s'agit d'une classification, basée sur l'observation d'anomalies du métabolisme des lipoprotéines. Cette classification de référence des dyslipidémies primaires est basée sur les changements électrophorétiques dans la distribution de la Lp. apparaissent comme des bandes plus larges et celles qui sont anormales comme des bandes situées loin des bandes physiologiques. [58]

Tableau 8 : Classification des dyslipoprotéinémies familiales selon Fredrickson [58]

Type	Concentration sérique du cholestérol et des triglycérides	Lipoprotéines affectées	Résultats biochimiques
I	cholestérol légèrement élevé ; triglycérides élevés	Chylomicrons augmentés ; VLDL normales	- Sérum laitescent après centrifugation - Cholestérol normal et triglycérides augmentés
Ila	cholestérol > 2.50 g/l ; triglycérides normaux	LDL augmentées ; apoB, apoA1 élevés	- Sérum clair à jeun - Cholestérol augmenté - Triglycérides normaux
Ilb	cholestérol et triglycérides élevés	LDL et VLDL élevés	- Sérum opalescent à jeun - Cholestérol et triglycérides augmentés
III	cholestérol élevé ; triglycérides très élevés	excès de IDL	- Sérum opalescent à jeun - Cholestérol et triglycérides augmentés
IV	cholestérol normal ; triglycérides très élevés	VLDL augmentées	- Sérum trouble à jeun - Cholestérol normal ou modérément élevé et triglycérides augmentés

Dans plus de 90 % des cas, le médecin rencontre des dyslipidémies de type IIa, IIb ou IV. Les autres sont beaucoup plus rares

5.6.1.2 Classification selon DE GENNES

Il est fondé uniquement sur les taux de cholestérol total et de triglycérides. (Tableau9)

Tableau 9 : Classification des hyperlipidémies primitives selon De Gennes [59]

<i>Classification de De Gennes</i>			
Groupe	Sérum à jeun	Rapport	Correspondance classification Frederickson
Hypercholestérolémie essentielle	Clair	CHT / TG >2.5g/l	II a
Hypertriglycéridémies majeures	Lactescent	TG / CHT >2.5g/l	I - IV - V
Hyperlipidémie mixte	Opalescent	CHT/TG ou TG/CHT 0.4 - 2.5 g/l	II b - III

5.6.1.3 Les hypercholestérolémies pures :

L'hypercholestérolémie pure désigne une anomalie lipidique caractérisée par un excès de cholestérol dans la circulation sans perturbation des triglycérides. Le cholestérol est transporté dans la circulation par des lipoprotéines. Le cholestérol total représente le cholestérol total porté par différentes classes de ces lipoprotéines, notamment le LDL-C, considéré comme pathologique lorsqu'il est en excès et qui est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Cet excès est associé à une diminution de la dégradation des graisses du LDL-C ou à une augmentation de leur production. Cette pathologie est la plus fréquente (70% de dyslipidémie) et la plus athérogène. [60]

5.6.1.4 Hypercholestérolémie polygénique :

Il s'agit de la modification du cholestérol associée à l'intervention de facteurs environnementaux, enUn régime alimentaire spécifique, un profil génétique spécifique (polymorphisme) associé a priori à un ou plusieurs gènes. Par exemple, le génotype E4 de l'apolipoprotéine E favorise l'hypercholestérolémie Pour les facteurs environnementaux, la consommation d'acides gras saturés (laurique, myristique, palmitique) ou d'acides gras trans augmente le LDL-C, alors que la consommation d'acides gras n-6 le diminue. Les acides gras de la série n-3 ont un effet très modéré sur le cholestérol, principalement sur les triglycérides. L'âge est, et surpoids sont également des facteurs d'augmentation des LDL..

L'apport alimentaire en cholestérol joue également un rôle. L'ingestion de 100 mg/1000 kcal entraîne une augmentation du cholestérol de 0,06 à 0,1 g/l du cholestérol total circulant. [61]

5.6.1.5 Hypercholestérolémie monogénique familiale :

Pour l'hypercholestérolémie héréditaire, transmission autosomique dominante, principalement liée au gène du récepteur LDL-C. Différentes mutations peuvent affecter la synthèse, le transport et la liaison des LDL, mais toutes expriment des phénotypes similaires. Déficit familial en apo B-100, dans lequel des mutations du gène apo-B réduisent l'affinité des LDL pour ses récepteurs. Récemment, d'autres Des mutations ont été identifiées, notamment dans le gène PCSK9, mais le gène responsable de perturbation n'a pas été identifié dans 20 à 30 % des cas. Cette pathologie ne représente qu'un faible pourcentage de la dyslipidémie. [61]

Tableau 10 : Caractéristiques des hypercholestérolémies polygénique et monogénique (HF). [61]

	Hypercholestérolémie polygénique	Hypercholestérolémie monogénique (HF)
Prévalence	Très fréquente (30 % de la population française ; 55 % chez les plus de 65 ans)	1/250
Gènes identifiés	Multiples (polymorphisme)	Gènes LDL-r, Apo B, PCSK9 (80 % des mutations identifiées)
Transmission	Familiale	Autosomique dominant
Diagnostic génétique	Non	Oui
Âge de début	Apparaît vers 45-50 ans	Dès la naissance
Réponse aux traitements	Très bonne réponse aux MHD** Bonne réponse aux statines	Répond mal aux MHD Réponse aux statines variables
Cholestérol plasmatique	Élevé	Très élevé (X 2)
Dépôts extravasculaires de cholestérol	Non	Possibles
Risque cardiovasculaire	Élevé	Très élevé

5.6.1.6 Les hyperlipidémies mixtes :

Les hyperlipidémies mixtes, appelées types IIb et III dans la classification phénotypique de Frederikson, sont marquées par une élévation conjointe du cholestérol et des triglycérides plasmatiques. Les hyperlipidémies mixtes primaires sont principalement représentées par

l'hyperlipidémie combinée familiale (HCF) et la dysbêta-lipoprotéïnémie, deux hyperlipidémies caractérisées par un potentiel athérogène très élevé. [63]

➤ **Hyperlipidémie combinée familiale**

L'HCF, ou hyperlipidémie de type IIb de Fredrickson, est un problème de santé publique important car elle touche 0,5 % à 2 % de la population adulte, et les personnes atteintes ont un risque environ 10 fois plus élevé de maladie cardiaque. En fait, l'HCF touche seulement 1 personne sur 500 dans la population générale, et n'a été confirmée que chez les patients coronariens avec une fréquence d'environ 5 %. Elle correspond cependant à la dyslipidémie la plus fréquente chez les patients présentant un syndrome coronarien en France, avec une prévalence d'environ 20 %. Le HCF est souvent découvert de manière fortuite et se manifeste généralement vers l'âge de 30 ans. Elle est souvent étroitement associée à des états cliniques et biologiques de résistance à l'insuline. Le phénotype lipidique de l'HCF est variable au sein d'une même famille et fluctue chez un même individu au fil du temps. Une augmentation de l'apoB et la présence de LDL-C petits et denses sont les deux critères les plus constants malgré la variabilité phénotypique de l'HCF. Cependant, l'HCF se caractérise par une augmentation du pool VLDL apoB et de LDL ApoB avec une altération de la clairance des lipoprotéines contenant de l'apoB. L'hérédité de l'HCF est non mendélienne et oligogénique avec une forte interaction environnementale. [63]

➤ **Hyperlipidémie type III**

La dysbêta-lipoprotéïnémie ou dyslipidémie de type III est une pathologie rare caractérisée par une élévation marquée et harmonieuse du cholestérol total à jeun à 3-5 g/l et des TG à 4-8 g/l. Les xanthomes nodulaires et planaires sont caractéristiques de cette dyslipidémie sous sa forme grave. La dyslipidémie de type III survient généralement chez les sujets porteurs de l'haplotype E2/E2 de l'ApoE (ce haplotype entraîne une clairance hépatique réduite des particules contenant l'ApoE). Cependant, la dyslipidémie de type III ne survient que chez les porteurs en présence de cofacteurs génétiques et environnementaux. D'autres variantes ApoE avec une transmission dominante (moins connus récemment) peuvent être à l'origine. [63]

5.6.1.7 Les hypertriglycéridémies majeures :

Selon le rapport du National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III), toute valeur de triglycérides à jeun supérieure à 1,50 g/l est considérée comme élevée.

Par convention, une triglycéridémie très élevée est définie par des valeurs supérieures ou égales à 5 g/l, une triglycéridémie élevée par des valeurs supérieures ou égales à 2 g/l et inférieures à 5 g/l, et une triglycéridémie modérément élevée par des valeurs comprises entre 1,5 et 2,0 g/l.

➤ **Hyperlipidémie de type I**

L'hyperlipidémie de type I, ou hyperchylomicronémie, est caractérisée par un excès de chylomicrons secondaire à une activité LPL défectueuse. C'est une pathologie rare. La prévalence est estimée à un cas par million d'habitants. L'hyperlipidémie de type I est le plus souvent chez les enfants ou les jeunes adultes, avec des douleurs épigastriques pouvant évoluer vers une pancréatite aiguë. À l'examen clinique, une hépatosplénomégalie franche est souvent présente. Des signes neurologiques sont parfois observés. Biologiquement, l'utilisation de sérum lactescent a augmenté de manière significative les triglycérides après un jeûne de 12 heures. Le diagnostic d'hyperlipidémie de type I est posé par le test de sédimentation. Observez que 24 heures après la décantation du sérum, il y a un anneau de surnageant blanc laiteux (correspondant aux chylomicrons) au-dessus du tube et le sérum est clair en dessous.

➤ **Hyperlipidémie de type V**

Cette hyperlipidémie se caractérise par un excès de chylomicrons et de VLDL. Rare, avec des manifestations cliniques similaires à l'hyperlipidémie de type I. Biologiquement, il se caractérise par une valeur très élevée de TG plasmatiques après un jeûne de 12 heures, et une couleur opalescente ou lactescente dans le sérum. Après les tests de sédimentation, un anneau de surnageant laiteux (chylomicrons) a été observé au-dessus du plasma opalescent (VLDL). L'hyperlipidémie de type V est souvent associée à un excès de poids, une hypertension artérielle et des perturbations du métabolisme des glucides (diabète de type 2). Elle se

caractérise également par un risque élevé de pancréatite aiguë et d'événements cardiovasculaires. Typiquement, l'hyperlipidémie de type V est la phase progressive aiguë de l'hyperlipidémie Type IV

➤ **Hyperlipidémie de type IV**

Aussi appelée hypertriglycémie endogène ou L'hypertriglycémie familiale est caractérisée par un excès de VLDL. Sa découverte a été Plus souvent asymptomatique, lors d'une évaluation d'un bilan biologique systématique ou de complications Cardiovasculaire. Une hépatosplénomégalie à bords mous est souvent retrouvée à l'examen clinique. Biologiquement, les triglycérides sont élevés, généralement entre 2g/l et 10g/l. Le cholestérol HDL a diminué. Les taux plasmatiques de cholestérol à lipoprotéines de basse densité étaient normaux, Mais la quantité des LDL est fréquemment altérée avec un excès de particules LDL Denses, avec des caractéristiques hautement athérogènes. Veuillez également noter que si les triglycérides sont supérieurs à 4 g/l, le cholestérol LDL ne peut pas être calculé à l'aide de la formule de Friedewald et doit être mesuré directement. L'hyperlipidémie de type IV est souvent associée à un surpoids, à une hypertension artérielle et à des perturbations du métabolisme des glucides (diabète de type 2).

5.6.2L'hypercholestérolémie secondaire :

La dyslipidémie secondaire est la cause la plus fréquente d'anomalies lipidiques chez l'adulte. La possibilité d'une dyslipidémie secondaire doit être systématiquement évoquée afin de ne pas ignorer un traitement spécifique. En effet, leur reconnaissance peut permettre d'éviter un traitement hypolipidémique au long cours. Elles ont plusieurs causes, notamment endocriniennes, hépatiques, rénales. [30]

5.6.2.1 Causes endocriniennes:

Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est la deuxième cause la plus fréquente de dyslipidémie secondaire après le diabète. Le phénotype le plus courant est une augmentation du cholestérol total (CT), principalement due à une élévation du LDL-C et du cholestérol total (CT), principalement par une élévation du LDL-C et secondairement des lipoprotéines de densité intermédiaire, les

IDL, et secondairement des IDL. La déficience de la sécrétion des hormones thyroïdiennes est responsable de l'hypercholestérolémie par inhibition de son catabolisme. On peut trouver une hypertriglycémie due à l'inactivité de la lipoprotéine lipase. [30]

Diabète :

▪ **Diabète type 1 :**

Dans le diabète de type 1, les anomalies lipidiques sont d'autant plus marquées que le diabète est déséquilibré. On observe donc une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase, une augmentation du LDL-C due à une diminution de son catabolisme et une diminution du HDL-C [30]

▪ **Diabète type 2 :**

Au cours du diabète de type 2 (diabète non insulino-dépendant), les anomalies sont très fréquentes (environ 70% des patients) et ont des mécanismes complexes. Il s'agit d'anomalies quantitatives et qualitatives. Les anomalies quantitatives sont représentées par une augmentation des TG et des Lp riches en TG, qui s'accroît en période postprandiale. On constate également une diminution des HDL. Les anomalies qualitatives sont représentées par un enrichissement en TG des VLDL qui se traduit par des LDL denses et petites, hautement oxydables et athérogènes. Tous les diabétiques devraient avoir une mesure du cholestérol total, des TG et du HDL-C, ce qui permet de calculer le LDL-C [30]

Acromégalie :

Dans l'acromégalie, le LDL-C est parfois abaissé, mais on trouve le plus souvent une hypertriglycémie et un HDL-C variable.

Syndrome de Cushing :

La production excessive de glucocorticoïdes chez les patients atteints du syndrome de Cushing se traduit principalement par une élévation du syndrome de Cushing se traduit principalement par une élévation des triglycérides. Ceci est dû à une production hépatique accrue de VLDL. La concentration de HDL-C est subnormale ou même augmentée. De même, le LDL-C peut être élevé, en raison d'une augmentation de la synthèse d'apoB. [30]

5.6.2.2 Affections hépatiques :

Cholestase et insuffisance hépatocellulaire

L'anomalie lipidique la plus fréquente lors d'une cholestase pure (sans altération de la fonction hépatocellulaire) est une augmentation du CT. On peut observer des dépôts lipidiques de type xanthélasmas. Les hépatites aiguës diminuent la totalité des lipoprotéines [30]

5.6.2.3 Affections rénales :

Syndrome néphrotique

Au cours de syndrome néphrotique on constate de faibles niveaux de protéines et des niveaux élevés de lipides dans le sang, en particulier le cholestérol et les triglycérides [32]

Lors de l'insuffisance rénale chronique, l'anomalie lipidique prédominante est une hypertriglycémie avec une baisse concomitante du HDL-C et une élévation de la lp(a) [30]

Tableau 11 : Causes de dyslipidémies secondaires [30]

Endocrinopathies	Diabète Hypothyroïdie Syndrome de Cushing Acromégalie
Troubles nutritionnels	Anorexie mentale Alcoolisme
Affections hépatobiliaires	Cholestase Insuffisance hépatocellulaire
Affections rénales	Syndrome néphrotique Insuffisance rénale chronique
Divers	Porphyrie Myélome Glycogénoses
Grossesse	
Médicaments	Dérivés vitamine A Bêtabloquants Corticoïdes Diurétiques thiazidiques Hormones sexuelles Trithérapie du VIH Immunosuppresseurs

Grossesse

Le profil lipidique pendant la grossesse est marqué par l'influence de la poussée d'œstrogènes, qui influence les différentes fractions de lipoprotéines. Le taux de LDL-C est multiplié par deux au cours du troisième trimestre. La triglycémie augmente également pendant la grossesse. [30]

5.6.2.4 Troubles nutritionnels :

Alcoolisme

Une consommation régulière et modérée d'alcool entraîne une augmentation modérée du HDL-C d'environ 10 %. Ceci est dû à la fois à une augmentation de la sécrétion hépatique et à une diminution de la clairance. Une forte consommation d'alcool induit essentiellement une hypertriglycémie par élévation des VLDL [30]

Obésité

En cas d'obésité (indice de masse corporelle $> 30 \text{ kg/m}^2$), 30 à 50 % des femmes et 50 à 65 % des hommes présentent une dyslipidémie. Il faut également noter que la mortalité cardiovasculaire représente 70% des causes de décès chez les femmes obèses. Tout ceci conduit à l'obligation de traiter l'excès de poids [30]

5.6.2.5 Hypercholestérolémie iatrogènes :

Un certain nombre de médicaments influencent le taux de LDL-C, HDL-C et/ou de TG. [30]

Bêtabloquants :

Les molécules non cardiosélectives provoquent une augmentation des taux de VLDL, donc de la triglycémie, avec une diminution du C-HDL. Les molécules cardiosélectives ont cet effet, mais de manière atténuée [30]

Diurétiques :

Parmi les classes de diurétiques disponibles, les thiazidiques sont les seuls susceptibles de provoquer des modifications du bilan lipidique. Ils augmentent la concentration de VLDL, LDL [30]

Estrogènes :

Les estrogènes de synthèse provoquent une augmentation de la production hépatique de VLDL et une augmentation des HDL. L'activité de la lipase hépatique est ralentie, diminuant ainsi la clairance hépatique des HDL et donc leur catabolisme. [30]

➤ **Exemple d'hypercholestérolémie dû à un médicament: la pilule contraceptive.**

Ce contraceptif hormonal est la méthode de contraception la plus pratiquée en France. Cependant, sa prise peut augmenter le taux de cholestérol car il contient des hormones féminines qui ont un effet sur le taux de lipides sanguins. Ainsi, on peut observer une augmentation du C-HDL et une diminution du C-LDL. Une augmentation du cholestérol sous la pilule est normale et ne doit pas être une source d'inquiétude. En outre, les femmes qui prennent la pilule sont généralement jeunes et en bonne santé, et ne présentent donc pas beaucoup de facteurs de risque cardiovasculaire. En cas d'hypercholestérolémie modérée préexistante (cholestérol total inférieur à 3g/l), la pilule peut être prescrite aux femmes de moins de 35 ans qui ne présentent pas d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (notamment, qui ne fument pas). Une pilule faiblement dosée est alors préférable. Chez les femmes ayant une hypertriglycémie naturellement élevée, la pilule sera contre-indiquée, car elle ne fera qu'aggraver l'hypertriglycémie. [33]

Androgènes :

La consommation orale de stéroïdes anabolisants entraîne une diminution significative du taux de HDL-C. Le C-LDL est modérément augmenté. Les TG peuvent augmenter légèrement par stimulation de la lipoprotéine lipase. [30]

Corticoïdes :

Le traitement par corticostéroïdes de synthèse induit des perturbations lipidiques comparables à celles observées dans le syndrome de Cushing : augmentation du C-LDL, augmentation variable des VLDL et des TG, augmentation modérée du C-HDL. [30]

Dérivés de la vitamine A :

Ces substances, dérivées de l'acide rétinoïque, qui sont utilisées dans le traitement de l'acné, provoquent essentiellement une augmentation des TG. On observe également une augmentation du LDL-C et une diminution du HDL-C.

✚ Immunosuppresseurs :

La cyclosporine provoque une augmentation du CT d'environ 20 %.[30]

Tableau 12 : Dyslipidémies iatrogènes : effets lipidiques [30]

	VLDL (TG)	LDL	HDL
Dérivés vitamine A	↗	→	→
Bêtabloquants	↗	→	↘
Corticoïdes	→ ou ↗	↗	↗
Diurétiques thiazidiques	↗	↗	→
Estrogènes	↗	→ ou ↘	↗
Progestatifs	→	↗	↘
Immunosuppresseurs	→ ou ↗	↗	→
Trithérapie anti-VIH	↗	→ ou ↗	↘

***Sixième partie:
Prise en charge des
hypercholestérolémies***

6 Sixième partie: Prise en charge des hypercholestérolémies

6.1 Mesures hygiéno-diététiques :

Les règles d'une alimentation saine doivent être la première étape dans la réduction du risque cardiovasculaire. Tout comportement nutritionnel doit d'abord débiter par une enquête diététique, étape obligatoire visant à identifier les habitudes du patient afin d'établir les bases d'une adaptation et de recommandations individualisées.

Par conséquent, des mesures diététiques doivent être prises pendant un à deux mois pour réduire au maximum les taux de lipides sanguins. Si l'hyperlipidémie persiste à l'issue de cette période de régime contrôlé, des médicaments hypolipémiants peuvent être envisagés. Les mesures d'hygiène diététique doivent être poursuivies dans tous les cas, même en cas d'instauration d'un traitement médicamenteux. [80]

6.2 Activité physique :

Pour lutter contre la sédentarité, il est important de promouvoir l'activité physique et d'encourager l'activité physique. Tous les patients, quels que soient leurs antécédents médicaux (sauf si la maladie est contre-indiquée), leur âge ou leur niveau d'activité, doivent être encouragés à augmenter progressivement leur niveau d'activité. Pour les adultes, au moins 30 minutes d'activité physique régulière (par exemple, marche rapide) doivent être pratiquées la majeure partie de la semaine pour accumuler au moins 150 minutes par semaine d'activité d'intensité modérée, ou 75 minutes d'activité aérobique d'intensité vigoureuse, ou un combinaison des deux, pendant 10 minutes ou plus pour réduire le risque cardiovasculaire.

Chez les patients coronariens, l'activité physique doit faire l'objet d'un suivi spécifique (épreuve d'effort, rééducation cardiovasculaire). [80,82]



L'exercice régulier peut également aider de diverses autres façons, notamment : [83]

- ✓ aider une personne à atteindre ou à maintenir un poids corporel modéré
- ✓ améliorer la santé mentale
- ✓ renforcer les muscles et les os
- ✓ augmenter le niveau d'énergie et réduire la fatigue

En 2015, 19,3 % des Français avaient un niveau de cholestérol LDL 4 supérieur à 1,6 g/l et 6 % un niveau supérieur à 1,9 g/l. La pratique régulière d'un exercice d'intensité modérée augmente le taux de cholestérol HDL et diminue le cholestérol LDL et les triglycérides (TG). Une augmentation de 10% du taux de cholestérol HDL a été observée après trois mois d'activité et une diminution de 25% du taux de TG après deux semaines. Les sportifs réguliers ont un taux de cholestérol HDL 20 à 30% plus élevé que les sujets sédentaires du même âge. [173]

6.3 Contrôle du poids :

Retrouver un poids satisfaisant est le but premier de la dyslipidémie, Notamment dans les formes mixtes et les hypertriglycéridémies isolées.

L'indice de masse corporelle ou l'IMC ($\text{poids}/\text{taille}^2$) doit être inférieur à 25 kg/m^2 chez les patients atteints de dyslipidémie. La perte de poids s'accompagne souvent de réductions modestes du cholestérol et de réductions plus spectaculaires des triglycérides. Chez les patients obèses, la perte de poids s'accompagne d'une augmentation des concentrations circulantes de HDL-c.

L'activité physique doit être adaptée à l'état physiologique du patient, notamment à son degré de surpoids. Il est bon pour la perte de poids et le maintien après la perte de poids. Perdre 10% de votre poids corporel en 6 mois est un objectif réaliste. Lorsque la perte de poids est terminée, l'objectif devient de maintenir un poids stable.

Pour ça, Les aliments riches en lipides doivent être remplacés par des légumes, des fruits et Produits céréaliers

La perte de poids est obtenue en diminuant les apports caloriques et en augmentant l'activité physique.

- La diminution des apports caloriques est concentrée sur les aliments de haute densité énergétique, tels que les lipides alimentaires (9kcal/g) et l'alcool (7kcal/g).
- La diminution des graisses saturées, d'origine animale, est la cible privilégiée en raison de ses effets sur le profil lipoprotéique.
- Les apports lipidiques devront être, si possibles, entre 30 et 35% de l'apport énergétique total. [84]

6.4 Alimentation :

De nombreux compléments alimentaires peuvent être conseillés pour aider à maintenir un taux de cholestérol normal : compléments alimentaires à base de fibres, levure de riz rouge, choline, chitosane, phytostérols... Un mélange d'ingrédients a même reçu récemment une allégation de type "facteur de risque réduit, Son effet sur l'abaissement du LDL cholestérol. [85] Ces délivrances doivent être accompagnées de conseils d'hygiène de vie, notamment d'une hygiène alimentaire stricte. [80] Par conséquent, le régime méditerranéen, également connu sous le nom de « régime crétois », combine ces différents éléments en fournissant un régime à faible densité énergétique et à haute densité nutritionnelle. [86]

6.5 Traitement non medicameneux de l'hypercholesterolemie

6.5.1 Produits présentés comme régulant la cholestérolémie.

Un traitement naturel pourra être utilisé pour faire baisser le cholestérol, protéger les artères. Les compléments alimentaires peuvent être proposés si les médicaments sont mal tolérés (trop d'effets secondaires, contre-indication tolérés....).

6.5.1.1 Les phytostérols :

Les phytostérols sont des composés naturels présents dans les plantes, notamment les graines des oléagineux. Les phytostanols sont issus de l'hydrogénation des phytostérols. Ayant une structure proche de celle du cholestérol, ces composés entrent en compétition avec lui au niveau intestinal et limitent ainsi son absorption. [87]

Les principaux mécanismes d'action pouvant expliquer les effets des phytostérols sont :

- * Entrée en compétition avec le cholestérol et blocage du processus d'absorption de celui-ci par les cellules intestinales.
- * Interférence au niveau de l'estérification du cholestérol.

Une méta-analyse de 124 études a clairement montré un effet dose de la consommation de phytostérol/stanol. La diminution moyenne du LDLC variait de -6,4 % à -12,4 % pour des doses de 1 à 4 g/jour. Pour une consommation de 2 à 2,5 grammes par jour, on note une diminution moyenne de 8,4 %.

Une analyse séparée des stérols et des stanols a montré des effets équivalents. L'expérience avec des doses supérieures à 4 g/jour est rare et trop hétérogène pour être regroupée. [88]

On peut également citer les travaux de Mensink et al. qui ont montré une diminution de -7,4%, -11,9% et -17,4% des stanols à 3 g/j, 6 g/j et 9 g/j respectivement (4 groupes parallèles, 4 semaines, cholestérol total à 5-8 mmol/l). [89]

ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) recommande : [90]

- aux personnes soucieuses de leur cholestérolémie de consulter un professionnel de santé qui pourra notamment leur indiquer les mesures hygiéno-diététiques les plus adaptées à leur situation;
- aux consommateurs de produits enrichis en phytostérols de veiller à atteindre *a minima* les recommandations du Programme national nutrition santé (PNNS) en fruits et légumes afin de compenser la baisse de β -carotène engendrée par la consommation de ces produits ;

- d'éviter la consommation de produits enrichis en phytostérols par les femmes enceintes et allaitantes.

Structures des principaux phytostérols et phytostanols d'importance biologique :

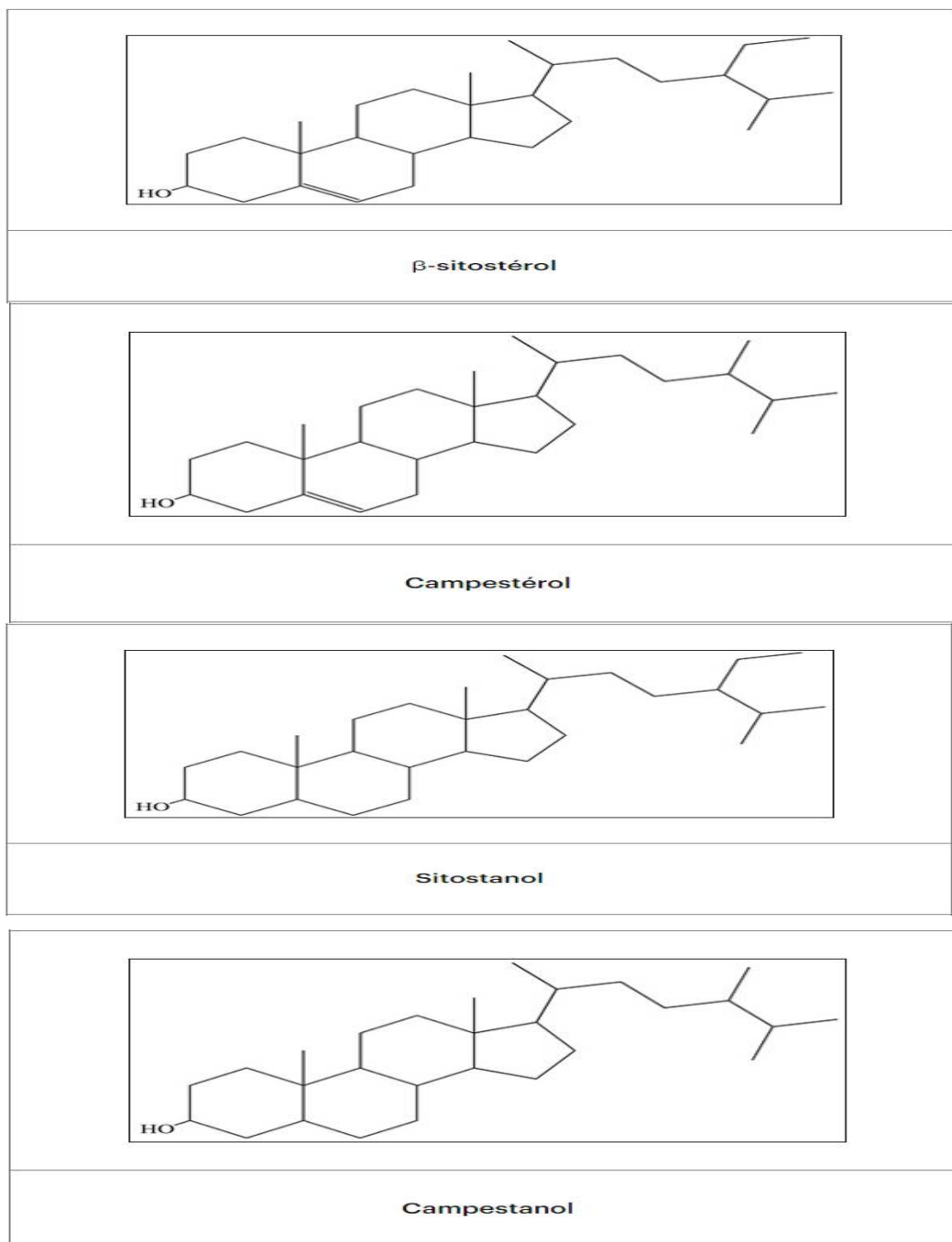


Figure 37 : Structures des principaux phytostérols et phytostanols d'importance biologique [91]

Le bêta-sitostérol est le principal phytostérol présent dans les plantes. A noter que les phytostérols et les phytostanols sont en fait les mêmes que le cholestérol : dans les molécules présentées, la différence se limite à une plus ou moins double liaison, ou à un groupement méthyle (-CH₃) ou éthyle (-CH₂CH₃) de plus. On note également que les phytostanols sont des analogues saturés des phytostérols (comparer le sitostanol au sitostérol et le campesterol au campesterol). Effets des phytostérols et des phytostanols sur la cholestérolémie en raison de la grande similitude avec le cholestérol avec peu de différence. [91]

De même que le cholestérol peut être estérifié par un acide gras, donnant naissance aux stérides, le noyau stérol des phytostérols peut être estérifié par un acide gras (voir fig. 3), cette combinaison donnant naissance à de nombreuses molécules différentes

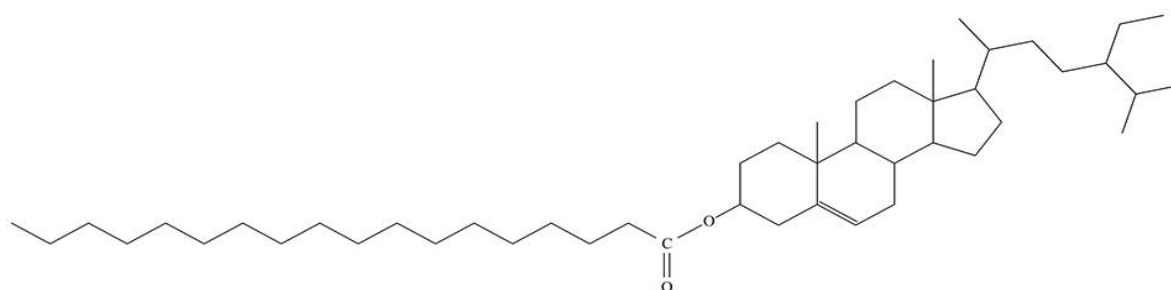


Figure 38 : β-sitostérol estérifié [91]

Cette molécule est le résultat de l'estérification (établissement d'une liaison covalente entre une fonction alcool -OH et une fonction acide carboxylique -COOH) d'un phytostérol, ici le β-sitostérol, par un acide gras, ici l'acide stéarique, un acide gras saturé contenant 18 atomes de carbone. Cette opération d'ajout d'un acide gras augmente l'hydrophobie du phytostérol en engageant le groupe polaire -OH dans une liaison covalente. [91]

6.5.1.2 La levure de riz rouge:

La levure de riz rouge est un complément alimentaire traditionnellement utilisé dans la cuisine chinoise pour ses effets colorants et comme conservateur alimentaire. Des publications récentes, principalement chinoises, confirment l'effet très significatif sur le LDL-cholestérol et le risque cardiovasculaire. Ce produit est caractérisé par sa teneur en monacolines (groupe de substances ayant une composition chimique similaire), dont la plus abondante (monacoline K) est identique à la lovastatine. cette dernière est l'une des statines

commercialisées aux Etats-Unis qui a fait l'objet d'un vaste plan de développement, comprenant une étude d'intervention de 5 ans pour confirmer les bénéfices cardiovasculaires et la bonne sécurité clinique et biologique. [92]

Les propriétés de la levure de riz rouge sont donc proches de celles des statines, partageant leur efficacité et donc leurs effets indésirables.

La particularité de ce complément alimentaire est d'être faiblement dosé (équivalent à environ 2-5 mg de lovastatine), mais il présente d'autres problèmes de pureté de la composition et de fluctuations importantes du contenu actif selon les produits.

Suite à des signalements d'effets secondaires semblables à ceux des statines (surtout musculaires ou hépatiques), susceptibles d'être associés à la consommation de ces compléments alimentaires, selon l'ANSM, il est recommandé de: [80]

- * de ne pas considérer ces compléments alimentaires comme une alternative aux médicaments employés pour le traitement de l'excès de cholestérol,
- * ne pas consommer de suppléments de levure de riz rouge
 - Dans le cadre du suivi d'un traitement par statine arrêté en raison d'effets indésirables,
 - Si vous recevez déjà un traitement par statine en raison du risque de surdosage,
 - Si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent interagir avec les statines, comme les médicaments de la famille des fibrates,
 - par mesure de précaution :
 - ✓ Si on est une femme enceinte ou allaitante,
 - ✓ En association avec du pamplemousse (fruit ou jus) car il augmente le taux de lovastatine dans le sang et fait courir ainsi un risque de surdosage

La monacoline K contenue dans la levure de riz rouge est un inhibiteur bien connu de l'hydroxy-méthylglutaryl-coenzyme A réductase Il s'agit, en fait, d'une statine naturelle dont la structure correspond à celle de la lovastatine[93]

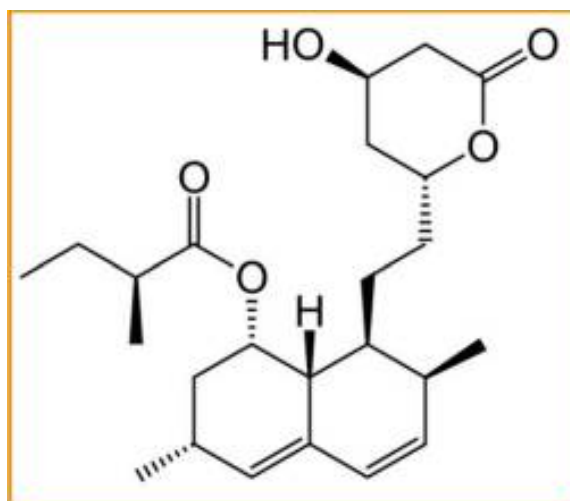


Figure 39 : Structure chimique de la lovastatine. [93]

Dans un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, une inhibition significative de l'activité de l'HMG-CoA réductase et de la concentration en cholestérol a été observée avec une préparation de levure de riz rouge fermentée dans des hépatocytes humains (HepG2) *in vitro* , 88 patients hypercholestérolémiques n'ayant jamais été traités par des hypolipémiants ont reçu de la levure de riz rouge ou un placebo (farine de riz) en gélules pendant 12 semaines.

A la semaine 12, les concentrations moyennes de cholestérol LDL ont été réduites de 22 % dans le groupe « traitement » par rapport aux concentrations initiales, alors qu'une réduction de seulement 3 % a été observée dans le groupe placebo. De même, la concentration moyenne de cholestérol total a diminué de 16 % dans le groupe « traitement », alors que le groupe « placebo » n'a diminué que de 2 %.

Dans un autre essai de huit semaines, une réduction nettement plus importante des taux de cholestérol LDL a été observée dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. La réduction du taux de cholestérol total était également significativement plus importante dans le groupe traité que dans le groupe placebo.

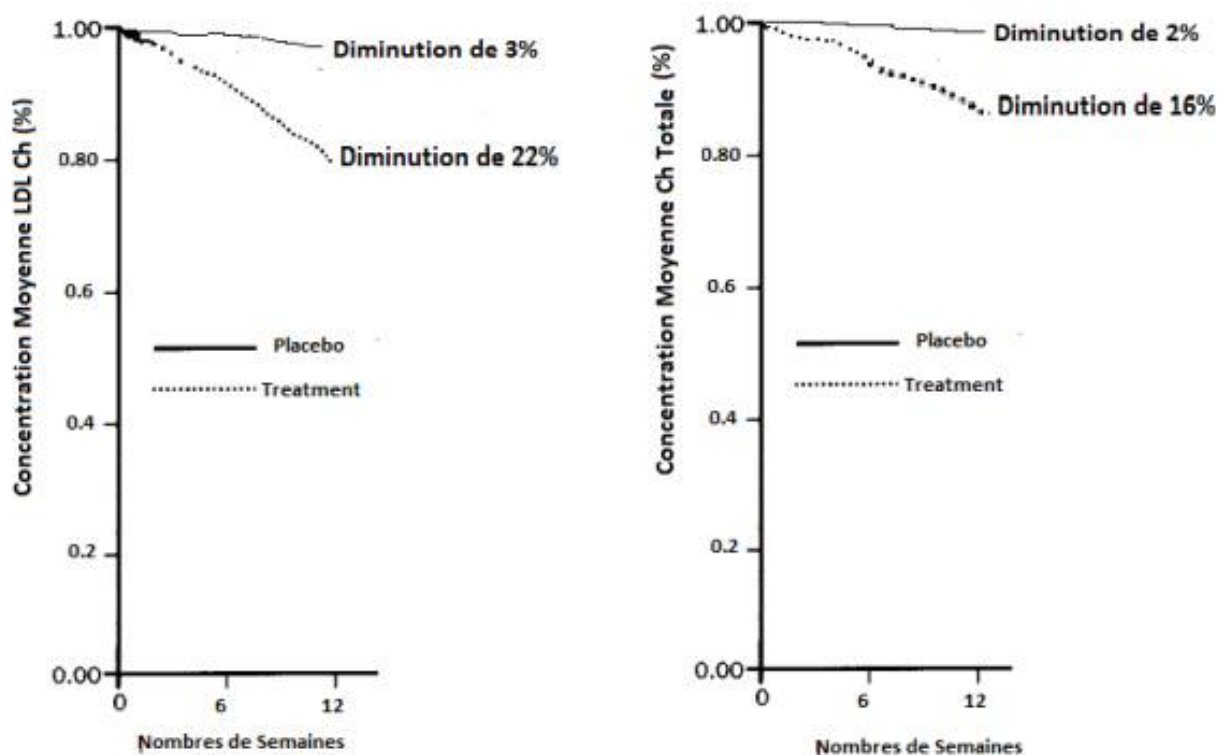


Figure 40 : Résultats de la comparaison randomisée de LRR (traitement et placebo) sur les niveaux moyens de LDL et de cholestérol total . [93]

LRR: levure de riz rouge.

6.5.1.3 Le chitosane :

Le chitosane est une substance dérivée de la chitine, composant principal de la carapace des insectes et des crustacés. Comme la chitine, le chitosane est une molécule complexe formée de dérivés de sucres, dont la glucosamine. [65]

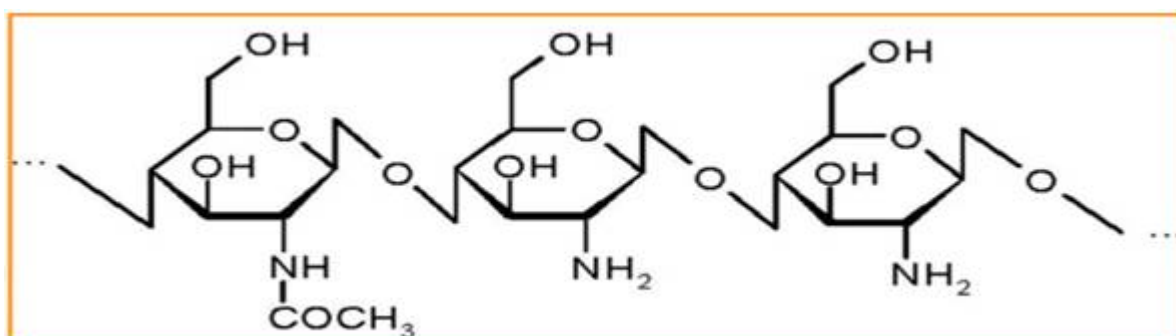


Figure 41 : Le chitosan, ou chitosane, est un polysaccharide dérivé de la chitine. Ces substances proviennent essentiellement des exosquelettes des crustacés ou des endosquelettes des céphalopodes. [66]

Le terme de chitosane est donné à tout copolymère, formé d'unités de N-acétyl-D-glucosamine et de D-glucosamine, dont le degré d'acétylation est inférieur à 50 %, le degré d'acétylation (DA) étant le pourcentage d'unités acétylées par rapport au nombre d'unités totales.

Le chitosane exerce son effet revendiqué en se liant aux lipides et en réduisant leur absorption gastro-intestinale. Cet effet a été observé dans certaines études animales. Cependant, une dose quotidienne d'environ 3 g de chitosane n'a eu aucun effet significatif sur l'excrétion fécale des graisses chez des volontaires sains. Lors de l'évaluation des preuves scientifiques, l'EFSA a pris en compte une méta-analyse de Jull et al combinant sept études montrant une réduction faible mais statistiquement significative des concentrations de cholestérol total et de cholestérol LDL. La plus grande étude de cette méta-analyse a inclus

250 sujets (125 dans chaque groupe) et a observé une réduction statistiquement significative des concentrations de LDL-cholestérol en faveur du chitosan (-0,12 mmol/L). Des résultats similaires (-0,14 mmol/L) ont été trouvés dans deux études avec un suivi de six mois. [67]

6.5.1.4 L'hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMC) :

C'est un dérivé chimique de la cellulose. L'HPMC est un polymère résultant du traitement de matières végétales fibreuses, de pâte de bois ou de cellulose avec du chlorure de méthyle et de l'oxyde de propylène en milieu alcalin. Il se présente sous la forme d'une poudre granuleuse ou fibreuse, blanche ou légèrement jaunâtre ou grisâtre, légèrement hygroscopique, inodore et sans goût. Il est répertorié comme agent gonflant, enrobant, émulsifiant, stabilisant et épaississant sous le code, E 464. On le trouve comme additif alimentaire dans les produits alimentaires (pain de blé entier, pain d'orge, pain d'avoine pour remplacer le gluten), comme excipient pour comprimés... [68]

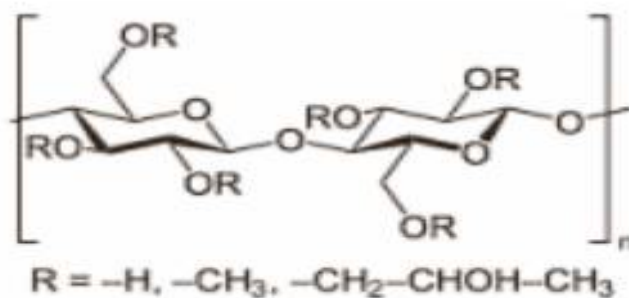


Figure 42 : Structure du HPMC. [70]

L'EFSA mentionne notamment une étude en double aveugle contre placebo de Maki et al. 160 sujets présentant un taux de cholestérol LDL compris entre 130 et 200 mg/dl (3,36 et 5. 17 mmol/L) ont été randomisés pour prendre de la HPMC à des doses journalières de deux grammes et demi (n = 36), cinq grammes (n = 39) et sept grammes et demi (n = 41), ou un placebo (cellulose microcristalline, n = 38) pendant six semaines. Une réduction significative de 12 % des concentrations de cholestérol LDL a été observée avec les doses de 5 et 7,5 g par rapport au placebo. L'allégation ne peut être utilisée que pour un complément alimentaire garantissant la consommation quotidienne de 5 g de HPMC [68]

6.5.1.5 La choline :

La choline est synthétisée ou extraite des aliments qui en sont riches, tels que le foie, le jaune d'œuf, le soja ou le chou-fleur. Elle a un rôle de précurseur dans la synthèse des phospholipides ainsi que dans le transport et le métabolisme des lipides et donc du cholestérol

La phosphatidylcholine (PC) est une composante de la famille des lécithines. Elle fait partie de ces agents biologiques naturels qui solubilisent le cholestérol, constituant ce que nous appelons des lipoprotéines pour le transporter dans le sang. L'alimentation est aussi une source de PC pour renforcer la synthèse hépatique. Cependant, la part alimentaire de la PC est souvent insuffisante en raison de sa faible teneur dans les habitudes et processus alimentaires modernes, notamment dans les régimes pauvres en graisses. La carence en choline alimentaire est liée au développement de la stéatose hépatique.



Figure 43 : Structure chimique de la choline. [72]

Le CP contenu dans les compléments alimentaires est orienté vers la réduction du taux de cholestérol. Dans le cadre d'un régime pauvre en cholestérol, la PC aide à rééquilibrer le rapport entre le cholestérol LDL et le cholestérol HDL dans la circulation et favorise leur élimination par la bile. [71]

6.5.1.6 Les policosanols :

Le policosanol est un composé d'alcool gras à longue chaîne. Il est généralement extrait de la matière cireuse de la canne à sucre. Il peut également être fabriqué à partir de cire d'abeille, d'igname ou de son de riz.

Dans plusieurs pays d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud, ils sont utilisés comme médicament pour traiter l'excès de cholestérol LDL. La consommation quotidienne comprend des doses de 10 à 20 mg par jour.

Cependant, les études cliniques n'ont pas été suffisantes pour décrire les conditions dans lesquelles ils sont utilisés, et ils prétendent avoir les mêmes propriétés que les phytostérols en termes d'absorption des graisses intestinales. Ils réduisent la synthèse du cholestérol LDL en régulant l'enzyme HMG CoA réductase, favorise l'élimination et réduit l'oxydation du cholestérol LDL. Ils augmentent légèrement le cholestérol HDL. Ils réduisent la coagulation du sang en inhibant l'agrégation plaquettaire. [73]



Figure 44 : Produits contenant du policosanol: canne à sucre et son de riz. [73]

Une étude réalisée par le Dr Ann L. Gerhardt en 1998 a montré que certains éléments non fibreux des aliments sont également importants. En fait, dans un aliment riche en fibres comme le son de riz, les fibres ne sont pas le seul composant qui réduit le cholestérol. L'étude a comparé le son de riz, qui contient de l'huile, au son d'avoine, qui contient des fibres solubles et qui est actuellement reconnu comme un aliment réduisant le cholestérol. Des personnes présentant un taux élevé de cholestérol sanguin ont été nourries au son de riz pendant 6 semaines et leur taux de cholestérol sanguin et de mauvais cholestérol LDL a été réduit. [74]

6.5.1.7 La vitamine B3: Niacine

C'est une vitamine du complexe B soluble dans l'eau C'est un composant naturel des aliments. Les humains ne dépendent pas entièrement des sources alimentaires de cette

vitamine. (éventuellement synthétisée à partir du tryptophane). On la trouve principalement dans le lait, les légumes à feuilles vertes et les œufs. , poulet, levure alimentaire, céréales, arachides et viande de foie (veau, agneau, etc.). Cette vitamine améliore le métabolisme énergétique des lipides. C'est un précurseur du NAD⁺, un cofacteur nécessaire au métabolisme normal des glucides, des lipides et des protéines.

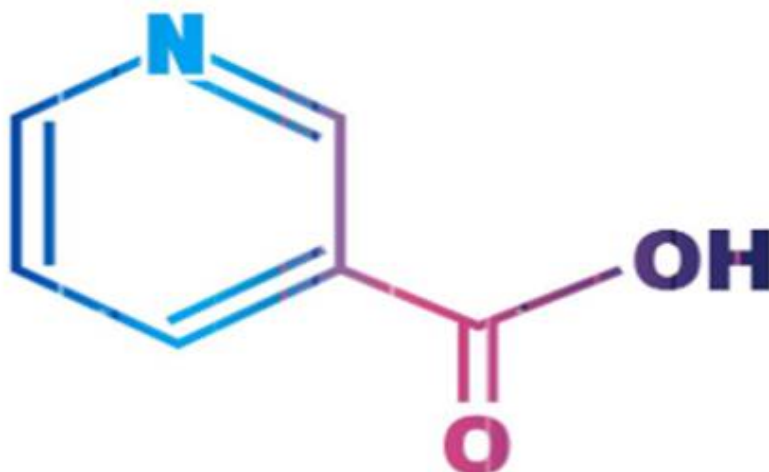


Figure 45 : Structure chimique de la vitamine B₃. [187]

On utilise la niacine depuis les années 1950 pour faire baisser les taux de lipides sanguins, mais c'est en 1975 que la première étude de grande envergure fut publiée¹. Depuis, de nombreux essais cliniques ont confirmé que la prise de hautes doses de niacine (de 500 mg à 3 000 mg par jour) constitue un traitement efficace pour faire augmenter de façon importante (de 20 % à 35 %²) le taux de HDL cholestérol (« bon » cholestérol), faire diminuer le taux de LDL cholestérol (« mauvais » cholestérol) et réduire les taux de triglycérides [75]

La vitamine B₃ diminue le débit de synthèse hépatique du cholestérol VLDL et donc du cholestérol LDL. Elle diminue également la concentration de LDL-cholestérol dans le sang, réduisant légèrement le risque de récurrence et de mortalité chez les patients ayant déjà subi un infarctus du myocarde. [76]

6.5.2 Les aliments naturels visant à diminuer l'hypercholestérolémie

➤ Aliments baissant l'absorption du taux de mauvais cholestérol.

Ces aliments sacrés ont tendance à réduire les réserves d'acides biliaires dans le tractus intestinal, réserves qui se transformeraient autrement en cholestérol. En outre, grâce à leurs propriétés hypocholestérolémiantes, ils réduisent le risque de maladies cardiovasculaires. Les fibres solubles ont, en particulier, une action reconnue sur la réduction du taux de cholestérol sanguin. L'effet légèrement hypocholestérolémiant des fibres solubles a été bien démontré

➤ Comment agissent les fibres solubles ?

Elles forment un gel visqueux qui se répand sur la muqueuse intestinale et ralentit l'absorption de certains nutriments (glucose, sels biliaires et cholestérol). A ce titre, Elles ont un effet hypocholestérolémiant. Cet effet métabolique explique probablement l'effet de prévention des maladies cardiovasculaires constaté dans plusieurs études.

Un régime composé de fibres solubles peut réduire le cholestérol LDL et le taux de cholestérol jusqu'à 15 % sans affecter le HDL.

Cet effet hypocholestérolémiant des sources de fibres alimentaires solubles (son d'avoine, pectine, gommages) est dû à de multiples effets complémentaires, tels qu'une diminution de la digestion et de l'absorption des lipides alimentaires et du cholestérol, des modifications des lipides sanguins et des lipoprotéines postprandiales.

De plus, la présence de ces fibres végétales dans les fruits et légumes frais ou séchés, les fruits oléagineux et les grains entiers est un facteur de protection contre les maladies cardiovasculaires. [77]

Dès 1995, le chercheur Stewart Truswell a passé en revue les études réalisées jusqu'alors et a constaté que toutes les fibres solubles - gomme de guar, son d'avoine, pectine et psyllium - avaient démontré à plusieurs reprises leur capacité à réduire le taux de cholestérol sanguin. Christopher Jensen, William Haskell et James Whittam ont confirmé qu'un mélange de guar, de gomme de caroube, de pectine et de psyllium consommé à raison de 15 grammes par jour abaissait le taux de cholestérol sanguin [78]

➤ **Comment agissent les stérols végétaux ?**

Il s'agit de substances dont la structure chimique est similaire à celle du cholestérol. Ces substances utilisent cette similitude pour prendre sa place dans l'organisme. On les trouve dans les céréales, les fruits et les légumes, les huiles (soja, tournesol, maïs), les noix et les graines. [188]

➤ **Quelques exemples d'aliments à privilégier :**

Les légumes et les fruits possèdent diverses propriétés fonctionnelles qui aident à réduire le taux de cholestérol. Les légumes à feuilles vertes comme le brocoli, les choux de Bruxelles, les épinards, les betteraves, etc. ; les fruits comme les agrumes, les fraises, les pommes, les poires ; il est idéal d'en consommer entre sept et dix et dix portions par jour. La pomme apporte des flavonoïdes qui ont un pouvoir antioxydant, et la pectine contenue dans sa chair aiderait à éliminer le cholestérol. Sa prise régulière, crue ou cuite, avec ou sans peau, contribue à réduire significativement le taux de cholestérol. La pulpe du pamplemousse rose contient un flavonoïde particulier, la naringénine, qui réduit le taux de "mauvais" cholestérol. L'asperge comporte des fructo-oligosaccharides, un type de glucides qui tend à réduire le taux de cholestérol sanguin. En outre, elle contient du glutathion, un thiol qui contribue grandement à l'élimination du cholestérol oxydé, très mauvais pour les artères.

L'aubergine et le gombo (photos ci-dessous) contiennent des fibres solubles qui sont capables d'éliminer naturellement le cholestérol de l'organisme.



Figure 46 : L'aubergine et le gombo [79]

6.5.2.1 Les fibres de rhubarbes:

La rhubarbe est une plante de la famille des Polygonacées, dont on consomme les pétioles, la partie charnue des feuilles

En 1997, le Dr V. Goel a démontré l'effet hypocholestérolémiant d'une préparation de fibres provenant de la tige de rhubarbe chez des hommes présentant un niveau élevé de cholestérol sanguin. Cette composition contenait près de 66% de fibres insolubles et 8% de fibres solubles. [94]

Une étude menée sur des patients souffrant d'athérosclérose (risque de maladies cardiovasculaires élevé) a montré que la consommation régulière de rhubarbe réduisait le cholestérol total et le "mauvais" cholestérol (LDL). Une autre étude a montré que la consommation quotidienne de rhubarbe (blanchie et séchée) pouvait contribuer à réduire le cholestérol total et le "mauvais" cholestérol (LDL) sans affecter le taux de "bon" cholestérol (HDL). Ces travaux ont été menés chez des hommes ayant un taux de cholestérol sanguin élevé. L'effet observé pourrait être en partie dû aux fibres solubles présentes dans la rhubarbe. [95]

6.5.2.2 L'avoine:

Les aliments à base d'avoine ont fait l'objet de plusieurs investigations, particulièrement en raison de leur contenu en bêta-glucane, une fibre soluble présente en grande quantité dans cette céréale. Les fibres solubles favorisent l'excrétion fécale du cholestérol en diminuant sa fabrication par le foie, ce qui entraîne une réduction significative, mais modeste, du taux de cholestérol sanguin. Le mécanisme d'action suggéré serait en lien avec la viscosité du bêta-glucane, qui interférerait avec la réabsorption des acides biliaires, engendrant ainsi une diminution du taux de cholestérol plasmatique [96]

6.5.2.3 Le psyllium:

Le psyllium est un plantain "des sables", prospère sur des terres sèches ou arides. Son fruit renferme des graines rouge-brun et luisantes pour la variété méditerranéenne, blonde en Asie, dont l'enveloppe abrite des mucilages, c'est-à-dire des sucres capables d'absorber de grandes quantités d'eau et de gonfler dans l'intestin. Ils forment ainsi un gel qui stimule le

péristaltisme intestinal, ce qui facilite l'évacuation des selles et régule le transit. Ces mucilages sont également capables de capter une partie des graisses et des sucres absorbés. En plus de ces fibres végétales, la graine contient des acides gras insaturés, des protéines et des phytostérol. [97]



Figure 47 : Plantes et graines de psyllium blond et brun [97]

Prendre 10 à 20 grammes de suppléments de psyllium en 2 ou 3 doses fractionnées par jour peut aider à réduire le taux de cholestérol chez les personnes sujettes à un cholestérol léger à modérément élevé. Prendre 5 grammes de psyllium par jour peut faire baisser le cholestérol total et le « mauvais » cholestérol (LDL) et augmenter avec les doses. De plus, s'en tenir à un régime faible en gras (si ce n'est pas nécessaire) peut augmenter l'efficacité des suppléments. De plus, les effets du psyllium peuvent même jouer un rôle chez les personnes dont l'hypercholestérolémie est contrôlée par les statines. Il convient de noter que le psyllium n'affecte pas les personnes ayant un taux de cholestérol proche de la normale. [98] On pense généralement que la consommation de psyllium peut empêcher l'absorption complète de certains médicaments, mais cette hypothèse a récemment été infirmée dans le cas de l'éthinylestradiol au cours d'une étude sur le lapin. La seule interaction documentée est celle du psyllium avec le lithium, dont il diminue l'absorption. [99]

6.5.2.4 Le glucomannane de konjac:

Le konjac (*Amorphophallus konjac*) est une plante originaire d'Asie du Sud-Est, et ses tubercules, les parties qui poussent sous terre, sont prisés pour leurs nombreux bienfaits.

Utilisé en Asie, notamment au Japon, pour ses propriétés cicatrisantes, le konjac est connu en France pour ses propriétés coupe-faim. C'est 70% de fibres et 30% d'eau, ce qui fait du konjac surtout du glucane, une fibre très spéciale car capable d'absorber beaucoup d'eau. Par conséquent, il peut stocker jusqu'à 100 fois le volume. Glucoseman se transforme en un gel collant qui remplit l'estomac, réduisant ainsi l'appétit. Par conséquent, le konjac est idéal pour éviter les collations, une satiété rapide et une faible teneur en calories. [100]

Les auteurs d'une méta-analyse ont examiné 13 essais impliquant 531 participants¹. Ils ont conclu que le konjac s'est avéré efficace pour abaisser les niveaux de cholestérol total et de "mauvais" cholestérol (LDL), ainsi que les niveaux de triglycérides. Cependant, ils ont noté que la plupart des essais impliquaient un petit nombre de sujets et ne duraient pas longtemps. Le glucomannane n'a eu aucun effet sur les taux de "bon" cholestérol (HDL) et son effet sur les taux de triglycérides était moins prononcé lorsque les sujets étaient diabétiques [101]

6.5.2.5 La gomme de Guar

La gomme de guar est extraite des graines de la légumineuse *Cyamopsis tetragonoloba*. C'est un gélifiant, un épaississant végétal sans goût, sans odeur et très peu calorique. La gomme de guar est principalement composée de galactomannane, une fibre végétale soluble et sans calorie. Ce supplément peut être trouvé sur les étiquettes des supermarchés ou des pharmacies sous la désignation E412 dans divers types de yaourts, glaces, confiseries, ketchup et mayonnaise et produits de perte de poids. [102]

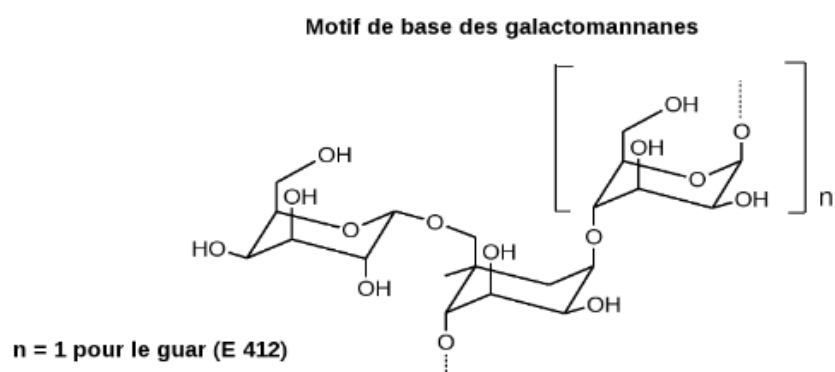


Figure 48 : Structure chimique de la Gomme Guar [103]

Ces effets de doses de 6,6 à 30 grammes par jour (moyenne de 17,5 grammes par jour) sur le cholestérol total et le LDL ont fait l'objet de 17 essais contrôlés randomisés qui ont fait l'objet de méta-analyses. Dans 13 des 17 études, les concentrations de cholestérol sérique total étaient significativement plus faibles après l'administration de gomme de guar par rapport à un groupe témoin "faible en fibres". On estime que 1 g de gomme de guar réduit le cholestérol total sérique de 0,026 mmol/L et le cholestérol LDL de 0,033 mmol/L. Cette allégation est valable pour 10 grammes de gomme de guar par jour. [104]

6.5.3 Aliments prévenant l'oxydation du mauvais cholestérol

Le cholestérol présent dans l'organisme risque de s'oxyder et de devenir nocif, parce que sous cette forme, il contribue au rétrécissement des artères. Mais ce phénomène peut être limité par un antioxydant, qui aide à empêcher le cholestérol de s'oxyder.

Comment agissent les antioxydants ?

Les antioxydants alimentaires fonctionnent de trois manières différentes, explique Balz Frei, chercheur à Harvard. Premièrement, ils pourront bloquer la production de radicaux libres dérivés réactifs de l'oxygène qui empoisonnent les LDL en attaquant les enzymes d'où proviennent ces radicaux libres, par la Lipoxigénase spéciale. Ce sont ces éléments fortifiants qui renforcent les défenses des molécules de LDL, leur permettant de mieux se défendre contre les agresseurs et de résister aux méfaits de l'oxydation, évitant ainsi les dommages qu'elles causent aux artères. ils sont présents dans les aliments Riche en vitamine C (agrumes, kiwi, fruits rouges, chou, poivron, fenouil, épinard, radis, etc.), bêta-carotène (melon, mangue, abricot, pêche, tomate, carotte, épinard, chou), vitamine B, coenzyme Q10 et aliments riches en graisses monoinsaturées. La vitamine E et le bêta-carotène sont des antioxydants la nature. [189]

Quelques exemples de produits conseillés:

La tomate, le melon et la papaye contiennent un puissant antioxydant: le lycopène, qui parvient à détruire les radicaux libres. [105] Une méta-analyse australienne a croisé les résultats de 12 études sur le cholestérol : au total, près de 700 personnes ont subi une « analyse » de la consommation de tomates et de ses effets sur la santé. Les résultats ont montré

que la prise de lycopène à raison de 25 mg par jour réduisait le mauvais cholestérol (LDL) de 10 %. Pour apporter cette dose de lycopène, il faut boire 500 ml de jus de tomate par jour, ou manger de la purée de tomate mélangée à des pâtes ou de la soupe, ou avaler un complément alimentaire à base de lycopène. [106]

6.5.3.1 La papaye :

C'est un fruit tropical qui contient des vitamines A, C et B et est riche en magnésium. Les vitamines A et C sont deux antioxydants puissants, de sorte que la papaye peut détruire les radicaux libres dans le corps qui causent de nombreuses maladies chroniques, notamment le cancer et les maladies cardiovasculaires. La papaye abaisse le taux de cholestérol et supprime le mauvais cholestérol LDL, l'empêchant de coller aux parois des vaisseaux sanguins et causant des problèmes de circulation pouvant entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral [107] La vitamine E est l'une des vitamines liposolubles et un autre facteur connu pour prévenir l'oxydation du cholestérol. Comme la vitamine C, elle peut bloquer l'une des étapes nécessaires à l'accumulation de cholestérol dans les artères obstruées. Les papayes sont également riches en acide folique, l'une des vitamines B. Bien qu'il n'affecte pas directement le taux de cholestérol, l'acide folique contribue à protéger le système cardiovasculaire. Il décompose et élimine une toxine circulante appelée homocystéine dans le sang. L'homocystéine dans le sang peut endommager les parois des vaisseaux sanguins et, comme l'hypercholestérolémie, est un facteur de risque de maladie cardiaque. [108]

6.5.3.2 La figue de barbarie :

Nopal ou Cactus (Cactus) est un type de cactus qui pousse en Amérique centrale et dans le bassin méditerranéen. Il Produit le fruit comestible, Dans les ménages présentant un excès de cholestérol, une étude a observé une légère diminution du taux de cholestérol après avoir pris de la pulpe de cactus. Aucune étude montrant un effet sur l'hypertension artérielle chez l'Homme. La pulpe de nopal, riche en pectine et en fibres, abaisse le taux de cholestérol sanguin. [109]

6.5.3.3 L'Ail (*Allium sativum*) :

De multiples études ont montré les effets bénéfiques de la consommation d'ail, notamment sur la fonction cardiovasculaire. 3 des 4 molécules principales de l'ail sont des composés soufrés : la 5-allylcystéine, la 5-allylmercaptocystéine et l'allicine. Il a été démontré leurs effets antioxydants à la fois in vitro et in vivo. Cet effet antioxydant et antiradicalaire permet de limiter l'oxydation des LDL. Ces molécules, donneuses de H₂S, activent la eNOS qui produit de l'oxyde nitrique (NO), essentiel à la fonction endothéliale. Il a également été démontré que la poudre d'ail inhibe la cholestérol transférase et stimule la cholestéryl ester hydrolase ; ces effets aboutissent à une réduction de l'accumulation intracellulaire des esters de cholestérol. L'ajout d'ail à un traitement par statine a retardé la progression des calcifications artérielles. Les extraits secs d'ail exercent un effet antiagrégant plaquettaire en inhibant la production de thromboxane A₂ par les plaquettes, en bloquant la mobilisation du calcium à l'origine de l'agrégation plaquettaire et en inhibant la liaison du fibrinogène au GPIIb/IIIa. [181]



Figure 49 : Extrait de bulbe d'*Allium Sativum* [182]

Ces effets restent très modestes, et sont surtout très hétérogènes en fonction des études, et ne permettent donc pas de tirer de conclusion. En effet, comme l'ail se trouve sur le marché sous forme crue, cuite, extraite, en poudre ou huileuse, sa composition et la biodisponibilité de ses composants sont modifiées selon sa forme [181]

6.6 Traitement médicamenteux de L'hypercholestérolémie

Les deux classes pharmacologiques d'hypolipémiants les plus utilisées sont les statines et les fibrates. Cinq statines sont actuellement disponibles : l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine. Quatre fibrates sont commercialisés : le bésafibrate, le ciprofibrate, le fénofibrate et le gemfibrozil. À côté de ces deux groupes de molécules figurent une résine, la cholestyramine, qui fixe les acides biliaires, ainsi que l'ézétimibe, qui présente également des propriétés hypolipémiantes. Une nouvelle classe de médicaments hypolipémiants, les inhibiteurs de PCSK9, suscite actuellement beaucoup d'intérêt au sein de la communauté médicale. Les deux premiers inhibiteurs de PCSK9 existant sur le marché sont l'évolucumab et l'alirocumab.

6.6.1 Traitements conventionnels hypolipémiants

6.6.1.1 Les statines :

6.6.1.1.1 Histoire

Dans les années 1960, une meilleure compréhension du métabolisme du cholestérol permet d'imaginer une nouvelle cible thérapeutique potentielle. En effet, alors que le cholestérol dans notre organisme est avant tout le résultat d'une synthèse de novo, des études ont montré qu'il existait une régulation entre l'absorption intestinale et la synthèse hépatique : lorsque l'apport alimentaire en cholestérol est augmenté, il est possible d'éliminer la synthèse hépatique, et cette rétroaction est principalement médiée par des modifications de l'activité de l'enzyme HMGCoA réductase, qui catalyse la conversion du 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) en mévalonate dans la cascade biosynthétique du cholestérol. Ainsi, le concept d'inhibition de la HMG-CoA réductase en tant que méthode de réduction du cholestérol. C'est dans ce contexte que les chercheurs ont commencé en 1971, Une étude des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase d'origine microbienne. Ces chercheurs japonais ont pensé que certains micro-organismes pourraient fabriquer de tels produits comme une arme contre l'agression des microbes qui ont besoin de stérols pour leur croissance. Leur idée initiale était que l'inhibition de l'HMG-CoA réductase pouvait être mortelle pour un microbe et ils étaient donc en réalité à la recherche de nouveaux antibiotiques. Sur une période de 2

ans, environ 6 000 lignées microbiennes ont dû être testées avant qu'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ne soit découvert dans la souche finale de *Pythium*. Par la suite, le même composé actif a été trouvé dans une souche de *Penicillium citri*, qui a ensuite été isolée à partir d'environ 600 litres de filtrat de culture. Après extraction et chromatographie, les mêmes chercheurs se sont retrouvés avec 23 mg de cristaux Compatin (ou mévastatine en abrégé) et a pu déterminer sa structure chimique et cristalline : la première statine a été isolée et l'histoire des statines peut commencer [110]

6.6.1.1.2 Définition

Les statines sont une classe de médicaments qui appartiennent à la famille des HMG-CoA réductases (hydroxy méthyl glutaryl coenzyme A réductase). Ce sont les médicaments les plus largement utilisés en raison du haut niveau de preuve de leur bénéfice sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. En outre, les statines sont les médicaments les plus efficaces en termes de baisse du taux de LDL-C [111]

6.6.1.1.3 Les différentes statines

Les statines sont généralement divisées en trois catégories. Les statines de première génération (la lovastatine n'est pas disponible au Maroc et en France, la pravastatine et la simvastatine) sont obtenues par fermentation ou semi-synthèse. La deuxième génération de statines est la fluvastatine, une statine synthétique sous forme racémique. Enfin, les statines de troisième génération sous forme d'énantiomère actif pur sont l'atorvastatine, la rosuvastatine et la pitavastatine. Toutes les statines ont un cycle lactone ouvert ou fermé, qui est la partie directement active de la molécule. Deux statines lactone-cycliques fermées (lovastatine et simvastatine) sont des promédicaments. Le choix de la dose de statine doit tenir compte du niveau initial de LDL-C du patient, le niveau initial de risque cardiovasculaire et l'objectif visé. [112]

Tableau 13 Classification des statines [113]

Principes actifs	Noms de commercialisation	Formes galéniques	Dosages
Simvastatine	CHOLESTIN ¹ ZOCOR ¹ STATOR ¹ LIPISTAT ¹ SIMVASTATINE WIN ¹ Etc,	Comprimés Comprimés Comprimés Comprimés enrobés Cp sécables pelliculés	10, 20, 40 mg 20, 40 mg 10, 20, 40 mg 10, 20, 40 mg 20, 40 mg
Fluvastatine	LESCOL ¹ LESCOL Lp ¹	Gélules Cp pelliculés	20, 40 mg 80 mg
Pravastatine	ELISOR ¹ PRAVASTATINE ¹ Etc,	Comprimés Comprimés	20 mg 10, 20, 40 mg
Atorvastatine	AMLOR plus ¹ TAHOR ¹	Comprimés Comprimés	5, 10 mg 10, 20, 40, 80 mg
Lovastatine	ALTOCOR ² MEVACOR ³	Comprimés Cp	10, 20, 40, 60 mg 10, 20, 40, 80 mg
Rosuvastatine	CRESTOR ¹ NOLIP ¹ ROSUSTAR ¹ ROSUVAS SUN ¹ ROSAT ¹	Cp pelliculés Cp pelliculés Cp pelliculés Cp pelliculés Cp pelliculés	5, 10, 20 mg 10, 20 mg 10, 20 mg 10, 20 mg 10, 20 mg
Pitavastatine	TROLISE ⁴	Cp pelliculés	2mg

❖ Commercialisé au Maroc¹

❖ Commercialisé aux Etats unis²

❖ Commercialisé au Canada³

❖ Commercialisé au Japon⁴

6.6.1.1.4 Choix de statines

En première intention, des modifications du mode de vie sont recommandées lorsque le LDL-C est supérieur à la cible, une monothérapie est recommandée lorsque le risque est faible ou modéré et une thérapie hypolipémiante combinée est recommandée lorsque le risque est élevé ou très élevé. En deuxième ligne, un traitement hypolipémiant était initié ou intensifié selon le niveau de risque lorsque l'objectif n'était pas de 3 mois après la première intervention volontaire du patient. Le choix de la statine doit tenir compte du niveau initial de LDL-C du patient, du niveau initial de risque cardiovasculaire et des objectifs cibles. Toutes les statines sont disponibles sous forme de génériques [114]

6.6.1.1.5 Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase inhibent l'enzyme hépatique responsable de la conversion intracellulaire de l'HMG-CoA en mévalonate, une étape clé de la synthèse endogène du cholestérol. Cette inhibition se traduit par une augmentation des récepteurs hépatiques des LDL, augmentant ainsi leur catabolisme. L'augmentation des récepteurs hépatiques des LDL entraîne également une diminution des IDL et des VLDL, mais dans une moindre mesure. L'effet ultime de la plupart des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur les lipoprotéines plasmatiques est une diminution significative des LDL, une diminution modeste des TG et une légère augmentation des HDL. En plus des effets directs sur les taux de lipoprotéines circulantes, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase semblent être pléiotropes, notamment sur la fonction immunitaire, réduisant l'incidence des événements ischémiques. Les principaux mécanismes suggérés sont la stabilisation de la plaque athéromateuse, l'amélioration de la fonction endothéliale, la diminution de l'oxydation des LDL, la réduction de l'expression du facteur tissulaire, des effets bénéfiques sur la fibrinolyse et un effet antiplaquettaire. [117]

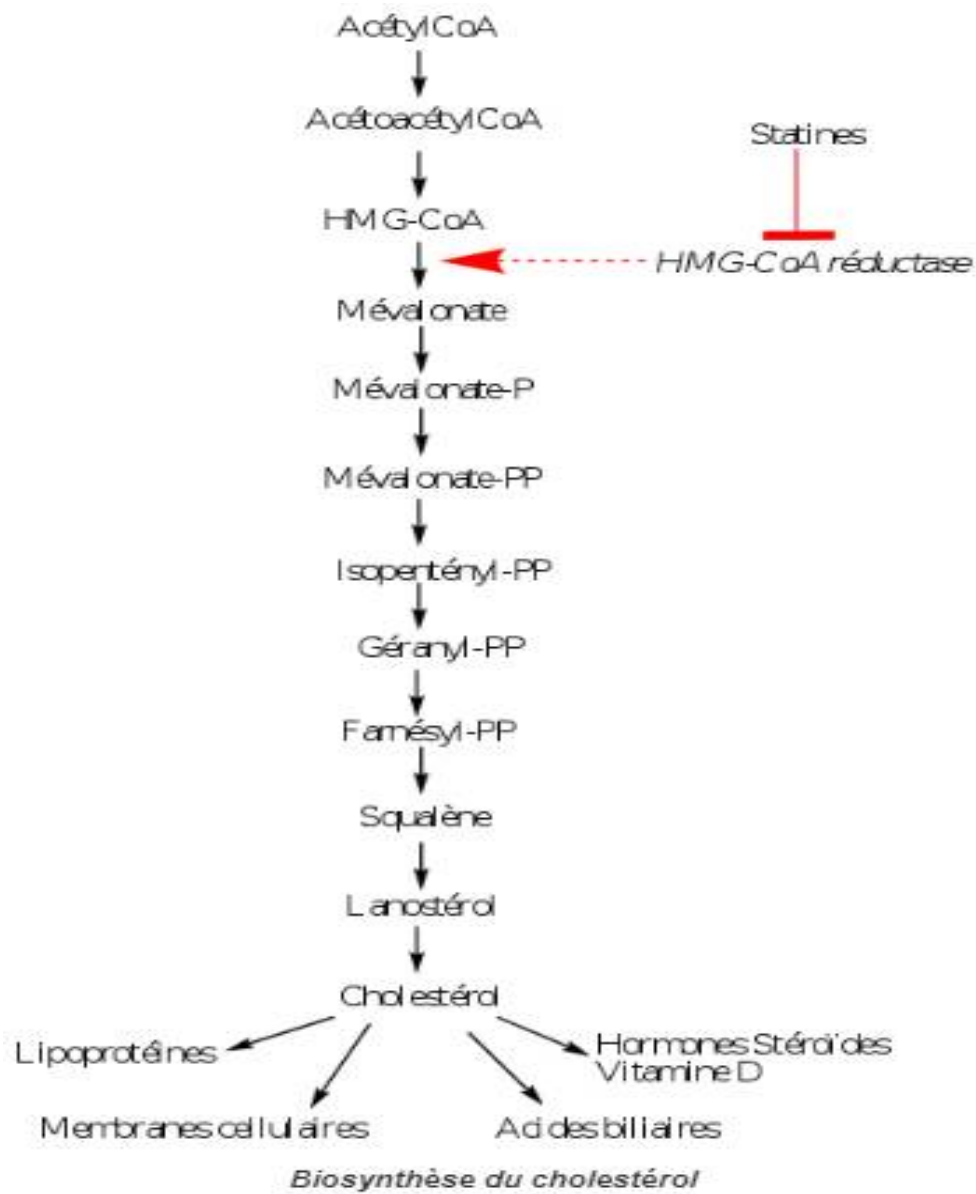


Figure 50 : Synthèse du cholestérol – Action de l’HMG-CoA [118]

6.6.1.1.6 Propriétés pharmacologiques

❖ Effet hypocholestérolémiant

Leur structure chimique voisine de celle du 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzymeA (HMG-CoA) permet d'expliquer l'inhibition compétitive de l'HMGCoA-réductase, une enzyme qui catalyse l'une des premières étapes de la chaîne de synthèse du cholestérol. [115]

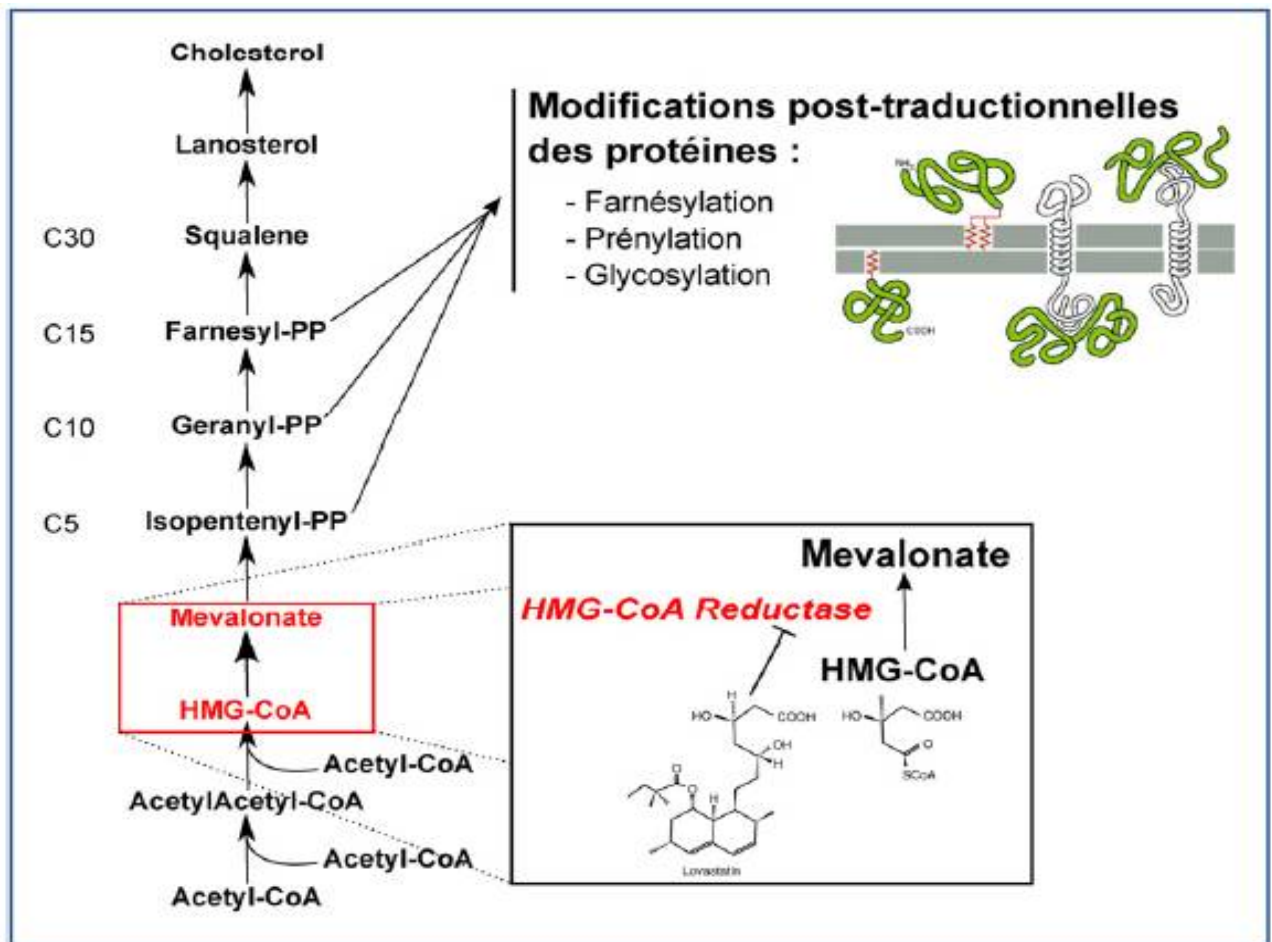


Figure 51 : Action des statines au niveau de la voie de biosynthèse du cholestérol [115]

Les statines sont des inhibiteurs compétitifs de la HMG CoA réductase. Elles diminuent donc tous les métabolites intermédiaires de la chaîne de synthèse du cholestérol. Ceci a des répercussions sur des événements fondamentaux dans la cellule (modifications post-traductionnelles) qui justifient les effets pléiotropiques des statines. [115]

❖ **Action pléiotrope**

Les statines ont des effets sur de nombreuses fonctions cellulaires. Le phosphoprényle, le phosphogéranyle et le phosphofarnésyle sont des molécules impliquées dans le processus général de modification post-traductionnelle des protéines (glycosylation, prénylation, farnésylation). Les liaisons covalentes de ces molécules sur les protéines jouent un rôle fondamental dans la fonction ou la localisation subcellulaire de ces protéines. L'ajout de farnésyl ou de géranyl-géranyl permet le ciblage et l'ancrage des protéines au niveau de la membrane cellulaire. Parce que ces modifications post-traductionnelles affectent un grand nombre de protéines différentes, les statines ont des effets dits pléiotropes, notamment sur la fonction immunitaire. [115]

❖ **Rôle immunomodulateur et anti-inflammatoire**

Le rôle immunomodulateur des statines est lié à la perturbation de la fonction des petites protéines G qui jouent un rôle important dans les chaînes de transduction des signaux, particulièrement les signaux inflammatoires. Ainsi, l'activation de systèmes tels que la voie de la phosphatidylinositol-3-kinase, les protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAP kinases) et les facteurs de transcription tels que le facteur nucléaire kappa B (NF-kB) est réduite, mais pas abolie. Les statines diminuent par exemple la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, des protéines de la réponse de phase aiguë ou des molécules d'adhésion. Les interactions entre les différentes cellules immunitaires (formation de synapses immunitaires, présentation des antigènes aux lymphocytes) ou entre les cellules immunitaires et les cellules endothéliales sont donc perturbées. [115]

Les statines ont également un effet bénéfique potentiel à travers un effet antioxydant. Le stress oxydatif est la notion selon laquelle une production excessive de radicaux libres combinée à un défaut des mécanismes antioxydants peut entraîner des dommages cellulaires et tissulaires. Les statines inhibent la NADPH oxydase (qui produit des radicaux libres) [12] et augmentent l'activité de l'hème oxygénase-1 (qui a un rôle antioxydant). Par ces mécanismes, les statines pourraient avoir un rôle bénéfique sur les dommages cellulaires ou tissulaires induits par l'ischémie-reperfusion. [115]

6.6.1.1.7 Pharmacocinetique

Les principales propriétés pharmacocinétiques des statines sont répertoriées dans le tableau. Les statines sont fortement liées aux protéines plasmatiques. Par rapport à l'atorvastatine, la rosuvastatine et la pitavastatine, la simvastatine, la pravastatine et la fluvastatine ont des demi-vies plus courtes. La fluvastatine est également disponible sous forme de libération prolongée. Le métabolisme de la voie du cytochrome P450 varie selon les statines : les principales isoenzymes impliquées sont les isoenzymes CYP3A4 de la simvastatine et de l'atorvastatine. La fluvastatine utilise principalement l'isoenzyme CYP2C9. La pravastatine, la rosuvastatine et la pitavastatine ne sont micrométabolisées que par la voie du cytochrome P450 (la pravastatine est micrométabolisée par le CYP3A4, et la rosuvastatine et la pitavastatine sont micrométabolisées par le CYP2C9) [116]

Tableau 14 : Propriétés pharmacocinétiques des statines. [116]

Paramètres	Simvastatine	Pravastatine	Fluvastatine	Atorvastatine	Rosuvastatine	Pitavastatine
Prodrogue	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Biodisponibilité (%)	< 5	18	10-35	12	20	> 60
Liaison protéique (%)	95	55-60	95-98	98	88	96
Demi-vie (heures)	2-4	1,3 - 2,6	0,5-3,1	14	20	9-12
Métabolites actifs	Oui	NS	Non	Oui	NS	Non
Isoenzymes CYP 450	3A4	NS	2C9	3A4	NS	NS
Élimination rénale (%)	13	20-60	6	< 2	10	< 2

NS : non significatif.

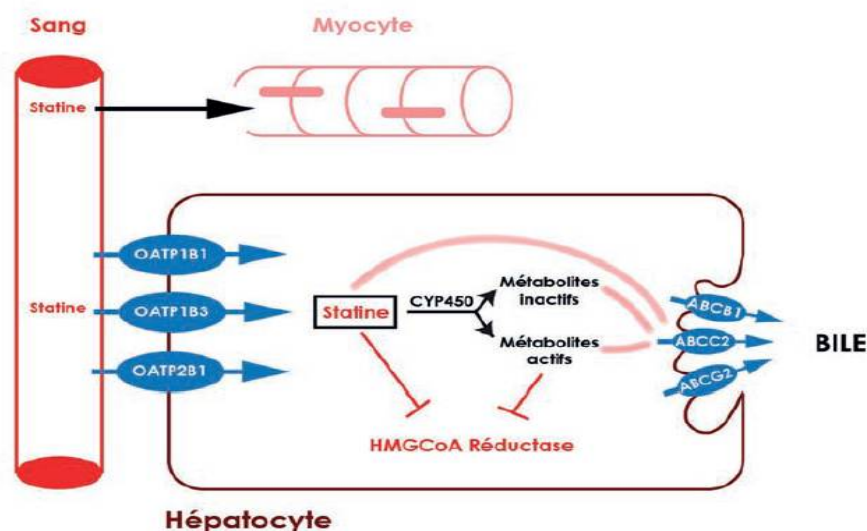


Tableau 15 : Schématisation des principales protéines impliquées dans le transport, le métabolisme et la pharmacodynamie des statines [176]

L'augmentation de l'exposition sanguine des statines, notamment par diminution de leur captation par les OATP hépatiques, peut être responsable d'une plus forte exposition des myocytes et de l'apparition d'effets indésirables musculaires. [176]

***ABCB1* : ATP Binding Cassette subfamily B member 1 ;**

***ABCC2* : ATP Binding Cassette subfamily C member 2 ;**

***ABCG2* : ATP Binding Cassette subfamily G member 2 ;**

***CYP450* : cytochrome P450 ;**

***HMG-CoA réductase* : hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A reductase ;**

***OATP1B1* : Organic Anion Transporting Polypeptide family member 1B1 ;**

***OATP1B3* : Organic Anion Transporting Polypeptide family member 1B3 ;**

***OATP2B1* : Organic Anion Transporting Polypeptide family member 2B1**

6.6.1.1.8 Efficacité sur les lipoprotéines plasmatiques

Effets sur les LDL ;

Le principal effet biologique d'une statine est une diminution de la concentration des LDL circulants avec une diminution des taux de LDL-C, de cholestérol total (CT) et d'apoB. L'efficacité biologique dépend à la fois de la molécule utilisée et de la posologie : la diminution du LDL-C est comprise entre 15% et 55% (tableau 2). Le doublement de la dose d'une statine induit en moyenne une réduction supplémentaire du LDL-C d'environ 6%. [116]

Tableau 16 : Pourcentages moyens de réduction du LDL-C en fonction de la nature et de la dose de la statine (à partir de 164 essais randomisés contrôlés contre placebo) (d'après Law et al). [116]

	Dose (mg)				
	5	10	20	40	80
Atorvastatine		-37 %	-43 %	-49 %	-55 %
Fluvastatine		(-15 %) ^(a)	-21 %	-27 %	-33 %
Pravastatine		-20 %	-24 %	-29 %	(-33 %) ^a
Rosuvastatine	-38 %	-43 %	-48 %	-53 %	
Simvastatine		-27 %	-32 %	-37 %	-42 %

^a Résultats à des doses non disponibles.

Tableau 17 : Intensité des statines en termes de réduction de la concentration de LDLc, en fonction de leur posologie (HAS, 2017) [124]

Médicament	Posologie (mg.j ⁻¹)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine		✓	✓	✓	
Atorvastatine		✓	✓	✓	✓
Rosuvastatine					

- Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)
- Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)
- Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : > 40 %)
- Hors AMM/non recommandé

✓ : statines les plus efficaces.

L'atorvastatine et la rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée (AMM) en prévention secondaire.

✓ **Effets sur les triglycérides**

L'effet des statines sur les TG dépend essentiellement de la puissance d'inhibition de l'HMG-CoA réductase de la statine utilisée et du taux de base des TG. Pour les patients avec un taux de TG inférieur à 1,5 g/l, la réduction des TG n'est que modeste. Pour ceux avec des TG entre 1,5 et 2,5 g/l, le pourcentage de diminution des TG est sensiblement la moitié du pourcentage de diminution du LDL-C. Enfin, pour les sujets avec un taux de base de TG supérieur à 2,5 g/l, les pourcentages de variations des TG et du LDL-C sont proches [116]

✓ **Effets sur les HDL :**

Les statines exercent un effet modéré sur les lipoprotéines de haute densité, avec une élévation du taux de HDL-C qui dépend également des concentrations initiales de TG. L'augmentation du C-HDL peut aller de 2 % à 14 % et est associée à une augmentation des concentrations d'apolipoprotéine AI (apoAI). Le mécanisme de l'augmentation du HDL-C n'est pas entièrement compris, mais cet effet pourrait jouer un rôle dans la progression de l'athérosclérose, bien que cet effet reste controversé. [116]

6.6.1.1.9 Indications :

Toutes les statines ont des indications communes, relatives au type de dyslipidémies à traiter.

Les statines sont indiquées dans :

- 1-Traitement de l'hypercholestérolémie ou de la dyslipidémie mixte, en plus du régime alimentaire, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, l'activité physique, la perte de poids) a été inadéquate. [119]
- 2-Diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez les patients atteints d'hypercholestérolémie pure et mixte modérée ou sévère et présentant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en complément du régime alimentaire : il s'agit de la prévention primaire. [119]

3-La réduction de la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athérosclérotique (infarctus du myocarde ou infarctus ou angor instable) ou un diabète, sans aucun contexte de dyslipidémie (avec un taux de cholestérol normal ou élevé)il s'agit de la prévention secondaire [119]

La prévention primaire est celle qui s'applique à tous les patients qui n'ont pas eu d'événement coronarien majeur ; elle consiste à traiter une population asymptomatique sur la base d'un taux de cholestérol élevé afin de réduire le risque d'un premier événement coronarien. [121]

Alors que la prévention secondaire implique un traitement visant à prévenir la récurrence ou à éviter la survenue d'un nouvel événement cardiovasculaire ou cérébro-vasculaire chez un patient présentant des antécédents de maladie vasculaire. [121]

Tableau 18 : Influence des statines sur la mortalité des personnes âgées de 75 ans et plus. [122]

Source	Participants Âge moyen Pathologie	Suivi (ans)	Résultats
Cooke et al. Canada [24]	n = 4232 77,5 ± 7,7 ans Post-IDM	2,3	↓ mortalité toute cause 26 % quel que soit l'âge Pas d'effet sur les taux de revascularisation coronaire et de ré hospitalisation
Eaton et al. États-Unis [25]	n = 2068 > 80 ans EHPAD Coronaropathie	1	↓ mortalité toute cause 33 % à 75-84 et 28 % si ≥85 ans
Gränsbo et al. Suède [26]	n = 14 907 > 80 ans Post-IDM	> 1 (max. 5)	↓ 34 % mortalité toute cause et 37 % mortalité cardiovasculaire
Galindo-Ocana et al. Espagne [27]	n = 1260 79 ± 9,5 ans	1	↓ mortalité 33 %
Allen Maycock et al. CA États-Unis [28]	n = 655 > 80 ans Coronaropathie	3,3 ± 1,8	↓ mortalité toute cause 50 % (vs 44 % entre 65 et 79 ans et 30 % si < 65 ans)
Aronow et al. États-Unis [6]	n = 1410 81 ± 9 ans Post-IDM et LDL > 125 mg/dL	3	↓ récidive IDM 34 % à 81-90 ans 31 % à 91-100 ans ↓ risque AVC 60 % 81-90 ans, NS à 91-100 ans
Strandberg et al. Finlande [29]	n = 400 80 ans (75-90) Prévention secondaire	6	↓ mortalité globale 46 %
Olafsdottir et al. Islande [30]	n = 5152 77 ± 5,8 ans Diabète type 2 (10 % IDM ou AVC)	5,3	↓ mortalité toute cause 53 % vs 30 % non diabétiques ↓ mortalité CV 50 % vs 16 % non diabétiques
Pilotto et al. Italie [31]	n = 1712 81,1 ± 7,3 ans Diabète	3	↓ 35 % mortalité globale dans les groupes 75-84 ans et ≥85 ans Idem au groupe 65-74 ans quel que soit l'espérance de vie
Foody et al. États-Unis [32]	n = 8452 > 80 ans Post-IDM	3	↓ Pas de diminution significative de la mortalité
Jacobs et al. Israël [34]	n = 1214 > 78 ans Coronaropathie 50 %, Diabète 21 %	5	↓ mortalité 14 % 78-85 ans et 11,5 % 85-90 ans, mais sans relation avec la cholestérolémie
Gnjidic et al. Australie [35]	n = 381 > 80 ans Prévention primaire 90 %	6,8 max	↓ Pas d'effet sur mortalité toute cause

EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes; IDM : infarctus du myocarde; CV : cardiovasculaire; Max : maximum.

Les études réalisées exclusivement chez des personnes âgées de 75 ans et plus sont limitées. Elles sont rassemblées dans le Tableau 18 Des statines différentes sont utilisées dans une même étude. La majorité des études montrent une diminution significative de la mortalité globale d'environ 30 % dans la population générale des 80 ans et plus Les mêmes effets bénéfiques sont été mis en évidence chez des personnes poly-pathologique et fragiles ou vivantes en maison de retraite médicalisée [122]

Le tableau 19 récapitule les résultats publiés de certaines études de prévention CV pour les statines

Tableau 19 : Résultats d'études de prévention CV pour les statines [123]

Etudes	Méthode	Patients	Traitement médicamenteux	Résultats
ASPEN {Knopp, 2006 951 /id} n=2410 4 ans NP = 1	Etude comparative randomisée, double-aveugle <u>Critère principal</u> combiné: nombre d'événements coronariens (mortalité cardiovasculaire (IDM fatal, AVC fatal, mort subite, insuffisance cardiaque, décès CV), IDM silencieux ou non fatal, AVC non fatal, revascularisation, arrêt cardiaque récupéré, angor instable nécessitant une hospitalisation)	Diabétique de type II : prévention I et II Age moyen : 61 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 1,13 g/l	Atorvastatine 10 mg, n=1 211 (951 prévention primaire et 252 prévention secondaire) Placebo, n=1 199 (946 prévention primaire et 253 prévention secondaire)	Après 4 ans : 13,7% événements sous atorvastatine <i>versus</i> 15% sous placebo : HR 0,90, IC 95% [0,73-1,12], NS.
ARMYDA-3 {Patti, 2006 2578 /id} n=200 24 heures NP = 1	Etude comparative randomisée, double-aveugle <u>Critère principal</u> : incidence des fibrillations auriculaires post-opératoires	Patients avec chirurgie cardiaque (CPB) prévue Age moyen : 66 ans LDL-c moyen à l'inclusion : normal chez 80% des patients	Atorvastatine 40 mg, n=101 Placebo, n=99 Les traitements ont été administrés 7 jours avant l'intervention	En post-opératoire à 24 heures : 35% de fibrillations auriculaires post-opératoires sous atorvastatine <i>versus</i> 57% sous placebo, p=0,003
SPARCL {2006 1239} n=4731 4,9 ans NP = 1	Etude comparative randomisée, double-aveugle <u>Critère principal</u> : nombre d'AVC fatals ou non fatals	Patients avec antécédents d'AVC hémorragique ou ischémique ou AIT Prévention secondaire Age moyen : 63 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 1,33 g/l	Atorvastatine 80 mg, n=2 365 Placebo, n=2 366	Après un suivi de 4,9 ans, 265 événements (11,2%) sous atorvastatine 80 mg <i>versus</i> 311 (13,1%) sous placebo, HR 0,84 IC 95% [0,71 – 0,99], p=0,03
MEGA {Nakamura, 2007 1148 /id} n=7932 5,3 ans NP = 2	Etude comparative, randomisée en ouvert <u>Critère principal</u> combiné: nombre d'événements cardiovasculaires (IDM fatal et non fatal, mort subite, angor, angioplastie)	Patients japonais : prévention primaire (42% HTA, 21% diabétiques) Age moyen : 58 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 1,56 g/l	Pravastatine 10 à 20 mg + diététique, n= 3 866 Diététique seule, n=3 966	Après 5 ans : 66 événements (3,3%) dans le groupe pravastatine + diététique <i>versus</i> 101 événements (5%) dans le groupe diététique seule, HR 0,67, IC 95% [0,49 – 0,91], p=0,01
OACIS-LIPID n=353 9 mois 1024 NP = 2	Etude comparative, randomisée en ouvert <u>Critère principal combiné</u> : nombre d'événements cardiovasculaires (décès, IDM non fatal, angor instable, revascularisation, AVC non fatal, et re-hospitalisation pour d'autres pathologies cardiovasculaires)	Patients avec antécédents d'IDM : prévention secondaire Age moyen : 63 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 1,48 g/l	Pravastatine 10 mg, n=176 Placebo, n=177	Après 9 mois : 31 événements (17,9%) sous pravastatine <i>versus</i> 51 événements (31,4%) sous placebo, HR 0,56 IC 95% [0,36 – 0,87], p<0,006
CORONA {Kjekshus, 2007 602 /id} n=5011 3 ans NP = 1	Etude comparative, randomisée, double-aveugle <u>Critère principal combiné</u> : nombre d'événements cardiovasculaires (mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC non mortel)	Patients avec insuffisance cardiaque de classe II à IV Prévention secondaire Age moyen : 73 ans, LDL-c moyen à l'inclusion : non renseigné CT moyen à l'inclusion 5,2 mmol/l	Rosuvastatine 10 mg, n=2514 Placebo, n=2497	Après 3 ans : 692 événements (11,4%) sous rosuvastatine <i>versus</i> 732 événements (12,3%) sous placebo, HR 0,92 IC95% [0,83 – 1,02], NS
GISSI-HF {Gissi-Hf, 2008 1696 /id} n=4574 3 ans NP = 1	Étude comparative, randomisée, double-aveugle <u>2 Critères principaux</u> : - mortalité toute cause, - mortalité ou hospitalisation cardiovasculaire.	Patients avec insuffisance cardiaque de classe II à IV : Prévention secondaire Age moyen : 68 ans	Rosuvastatine 10 mg, n=2285 Placebo, n=2289	Après 3 ans : <u>Mortalité toute cause</u> : 657 décès (29%) sous rosuvastatine 10 mg <i>versus</i> 644 décès (28%) sous placebo, NS <u>Mortalité ou hospitalisation cardiovasculaire</u> : 1305 événements (57%) sous rosuvastatine 10 mg <i>versus</i> 1283 événements (56%) sous placebo, NS
JUPITER {Ridker, 2008 2225 /id} n=17 802 5 ans (arrêt après 1,9 ans) NP = 1	Etude comparative, randomisée, double-aveugle <u>Critère principal</u> combiné : nombre d'événements CV (IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation, décès d'origine cardiovasculaire)	Patients avec CRPus élevée (> 2 mg/l) : Prévention primaire Age moyen : 66 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 1,08 g/l	Rosuvastatine 20 mg, n=8901 Placebo, n=8901	Après 1,9 ans : 142 événements (0,77/100 patients par an) sous rosuvastatine 20 mg <i>versus</i> 251 événements (1,36/100 patients par an) sous placebo, HR 0,56 IC 95 % [0,46 – 0,69], p<0,00001

6.6.1.1.10 Effets indésirables

Les effets secondaires cliniques sont surtout des troubles digestifs (10%) et des maux de tête, suivis d'une myopathie avec des myalgies sans gravité (1-6%), d'une élévation des CPK (3-5%) atteignant parfois 10 fois la normale (0,1-0,5%) et nécessitant l'arrêt du traitement, et enfin, il existe des cas de rhabdomyolyse.

L'analyse QSTATIN de tous les événements indésirables dus aux statines, basée sur un échantillon britannique de 2,2 millions de patients ayant commencé un traitement par statine, a identifié 1 209 cas de myopathie documentés. Il a été démontré que la myopathie induite par les statines constitue une forme directe de toxicité mitochondriale. [124]

- **Effets indésirables concernant l'appareil locomoteur :**

Une tendinopathie a été signalée avec certaines statines, d'où l'ajout récent de ce concept à la section des effets indésirables de cette classe de médicaments. Le temps d'apparition est très variable, de quelques jours à plusieurs années. [125]

- **Atteintes nerveuses périphériques :**

Des cas de polyneuropathie ont été décrits dans la littérature. Il s'agit de troubles sensitifs ou sensitivomoteurs qui se traduisent essentiellement par des paresthésies et des sensations d'engourdissement des membres inférieurs, accompagnés de troubles de la sensibilité objective et d'une diminution voire d'une abolition des réflexes ostéotendineux (principalement achilléens). Ces polyneuropathies peuvent être liées, dans certains cas, à une diminution, parfois sévère, de la force musculaire des membres atteints.

- **Impuissance et baisse de la libido :**

Ces effets se produisent principalement chez les patients souffrant d'hypertension et/ou de diabète sucré. Par exemple, une étude a montré que les patients traités par des statines présentaient davantage de troubles de l'érection que ceux qui n'étaient pas traités par des statines. [126]

- **Effets secondaires cutanés :**

Se manifestant dans le lupus érythémateux, dermatomyosite, polymyosite et rarement le lichen pemphigoïde [127]

6.6.1.1.11 Suivi d'effets indésirables [124]

En présence d'un effet indésirable d'un médicament hypolipédémiant, notamment une statine, il est important de s'assurer qu'il n'y a pas d'autre cause à la symptomatologie, puis de discuter des stratégies possibles avec le patient

+arrêter la statine et la réintroduire lorsque les symptômes disparaissent pour voir s'ils sont liés à la statine.

Ces molécules peuvent augmenter la concentration des transaminases dans le sang, ce qui peut indiquer une hépatotoxicité (cytolyse). Si l'augmentation survient en début de traitement (3 premiers mois), elle est probablement due à une modification du métabolisme des lipides ; cette anomalie régresse avec la poursuite du traitement. En revanche, si l'augmentation survient plus tard, le traitement doit être interrompu. Heureusement, cette anomalie est réversible à l'arrêt du traitement.

Les transaminases doivent donc être contrôlées avant le traitement et 8 semaines après le début du traitement ou après toute augmentation de la posologie, puis annuellement si les enzymes hépatiques sont inférieures à 3 fois la normale.

Si les enzymes hépatiques sont augmentés mais inférieurs à 3 fois la normale, il est recommandé de poursuivre le traitement et de contrôler les enzymes hépatiques après 4-6 semaines. Si les enzymes hépatiques sont supérieures ou égales à 3 fois la normale, il est recommandé d'arrêter la statine ou de réduire la posologie, de contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines et de réinstaurer le traitement avec précaution lorsque les transaminases sont redevenues normales

Un dosage de la créatine phosphokinase (CPK) n'est pas obligatoire sauf dans les situations à risque suivantes : douleurs musculaires préexistantes avec ou sans traitement par fibrate ou statine, insuffisance rénale modérée à sévère, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, abus d'alcool, âge supérieur à 70 ans. Dans ces cas, si le taux initial de CPK est 5 fois supérieur à la normale, il est recommandé de ne pas démarrer le traitement et de contrôler à nouveau les enzymes musculaires.

La surveillance du CPK n'est pas obligatoire, mais il est recommandé de le contrôler si le patient développe une myalgie.

Il est recommandé de renforcer la vigilance concernant la myopathie et l'augmentation des CPK chez les patients âgés, en cas d'association statine/fibrate, de traitement concomitant gênant, de polymédication, d'insuffisance hépatique ou rénale.

Si le taux de CPK est plus de 5 fois supérieure à la normale, il faut envisager la possibilité d'une augmentation temporaire du taux de CPK pour d'autres raisons, comme un effort musculaire au cours des 48 heures précédentes. Dans ce cas, il est recommandé d'arrêter le traitement, de contrôler la fonction rénale et de surveiller le taux de CPK toutes les 2 semaines et d'envisager des causes secondaires de myopathie si le taux de CPK reste élevé.

Si le CPK est inférieur ou égal à 5 fois la normale, il est recommandé de poursuivre le traitement et de le mesurer régulièrement.

Un contrôle ophtalmologique est nécessaire, il doit être répété chaque année en raison d'un risque de cataracte

Plusieurs méta-analyses récentes d'essais contrôlés randomisés soupçonnent un risque accru d'insulinorésistance après un traitement par statines. Les mécanismes par lesquels les statines entraînent une résistance à l'insuline n'ont pas été entièrement élucidés. Chez les patients atteints de prédiabète, ce mécanisme peut précipiter le passage du prédiabète au diabète. Il est recommandé aux sujets qui développent un diabète de suivre des mesures de gestion diététique et de poursuivre le traitement par statines pour diminuer leur CVR. Un autre problème est la prise de poids récemment décrite chez les patients traités par statines.

6.6.1.1.12 Interactions médicamenteuses

Des interactions médicamenteuses ont été signalées avec les statines et peuvent être de nature pharmacocinétique ou pharmacodynamique. [124]

Les interactions pharmacodynamiques sont le résultat de l'association d'une statine avec une autre classe de médicaments ayant le même profil de toxicité. Par exemple, l'association des statines avec les fibrates n'est pas recommandée en raison d'un risque accru de rhabdomyolyse et leur association avec l'ézétimibe accroît le risque d'effets indésirables musculaires (et hépatiques). [124]

Les interactions pharmacocinétiques impliquent principalement le métabolisme hépatique et intestinal par les cytochromes. À l'exception de la rosuvastatine et de la pravastatine, toutes les statines disponibles sont largement métabolisées par le foie via le cytochrome P450 (CYP). Le cytochrome 3A4 est le plus souvent impliqué dans le métabolisme des statines, mais les CYP 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6 sont également impliqués. Par conséquent, d'autres substrats pharmacologiques de ces CYP peuvent interférer avec le métabolisme des statines. En revanche, les statines interfèrent avec le catabolisme d'autres médicaments métabolisés par le même système. L'atorvastatine et la simvastatine sont principalement métabolisées en métabolites actifs par le cytochrome 3A4. [124]

Les principaux inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (antifongiques azolés tels que l'itraconazole et le kétoconazole, certains macrolides tels que l'érythromycine et la clarithromycine, inhibiteurs de protéase tels que le nelfinavir ou le ritonavir, antagonistes des canaux calciques tels que le vérapamil ou le diltiazem, ciclosporine, amiodarone, jus de pamplemousse) augmentent le risque d'effets indésirables de la simvastatine et de l'atorvastatine. [124]

Ces médicaments inhibiteurs du CYP augmentent les concentrations sériques de statines en raison d'un métabolisme ralenti. Il faut être particulièrement vigilant car ils augmentent le risque d'effets indésirables, notamment de toxicité hépatique et musculaire. A l'inverse, les inducteurs enzymatiques accélèrent l'élimination des statines. C'est pourquoi les inducteurs enzymatiques (millepertuis, carbamazépine, rifampicine...) peuvent diminuer les effets des statines. [124]

La fluvastatine est métabolisée en métabolites inactifs par le cytochrome 2C9. La rosuvastatine et la pravastatine, qui ne sont pas métabolisées par le cytochrome P450, ont peu d'interactions médicamenteuses. La pravastatine est principalement métabolisée par isomérisation non enzymatique. La contribution des CYP est anecdotique. Les interactions avec la pravastatine sont rares et résultent de l'inhibition de son transport actif, et l'ampleur de l'augmentation des concentrations plasmatiques de la pravastatine est modérée (au plus un doublement de ses aires sous la courbe). [124]

L'association de statines avec un AVK implique une surveillance plus fréquente de l'INR, car elle peut conduire à une augmentation de l'effet anticoagulant.

Toutes les statines interagissent avec l'acide fusidique en cas de prise systémique, ce qui entraîne un risque élevé de rhabdomyolyse. Un antibiotique alternatif doit être choisi si le patient est traité par une statine.

Tableau 20 : Principales molécules à risque d'interaction médicamenteuse avec les statines conduisant à une augmentation du risque de myalgies et de rhabdomyolyse [177]

Anti-infectieux	Cardio-vasculaire	Autres
–Antifongique : itraconazole, Ketoconazole –Macrolides : érythromycine, clarithromycine –Anti-rétroviraux	–Inhibiteurs calciques : Verapamil, Diltiazem, Amlodipine –Amiodarone	–Ciclosporine –Danazole –Gemfibrozil –Jus de pamplemousse

✓ **Associations possibles :**

En cas d'efficacité trop faible pour obtenir les objectifs lipidiques, les statines peuvent être combinées à d'autres médicaments hypolipémiants.

Fibrates : ce traitement n'est pas recommandé, il est réservé uniquement aux patients atteints de patients présentant une dyslipidémie sévère associée à un risque vasculaire élevé en raison du risque accru de lésion musculaire. Cette association exige une surveillance clinique et biologique régulière

Colestyramine : l'effet sur la réduction du LDL-C est additif entre une statine et une résine. Cette résine peut réduire l'efficacité de la statine en diminuant son absorption intestinale, il est recommandé de prendre la résine à distance de la statine (1 heure avant ou plus de 4 heures après).

L'acide nicotinique : en combinaison avec une statine, permet de diminuer complémentirement le LDL-C avec une augmentation significative du HDL-C. Cependant, cette association est limitée par la mauvaise tolérance de l'acide nicotinique.

Ezétimibe : une administration combinée de simvastatine et d'ézétimib est disponible (Inégy®). Elle réduit le LDL-C de 50 % à 53 % avec la posologie de 10/20 mg et de 55 % à 57 % avec la posologie de 10/40 mg. Les augmentations du HDL-C sont de l'ordre de 8 à 9 % et les diminutions des TG de l'ordre de 30 %.

Après l'infarctus, les statines à fortes doses sont associées aux bêtabloquants, aux antiagrégants plaquettaires, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion et au contrôle des facteurs de risque (tabagisme, alcoolisme, obésité) dans le cadre du schéma « BASIC ». ..).

Pour prévenir les événements cardiovasculaires, dans Caduet®, l'atorvastatine est associée à l'amlodipine, un inhibiteur calcique. Cela s'applique aux patients hypertendus présentant trois facteurs de risque cardiovasculaire associés à un cholestérol normal à modérément élevé mais une maladie coronarienne non prouvée, parmi lesquels, selon les recommandations actuelles,

L'utilisation concomitante d'amlodipine et d'atorvastatine à faible dose est appropriée [128]

6.6.1.1.13 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des constituants,
- Affection hépatique chronique avec élévation prolongée des transaminases sériques,
- Myopathie préexistante,
- Personnes âgées de plus de 70 ans,
- Personnes alcooliques,
- Insuffisance rénale ou hépatiques sévères.

Les statines restent contre-indiquées au cours de la grossesse même si la simvastatine, lorsqu'elle a été prise par des femmes enceintes, ne semble pas avoir augmenté le risque tératogène

L'atorvastatine passant dans le lait maternel, l'utilisation en est déconseillée en période d'allaitement. De plus, en l'absence de données sur le passage dans le lait maternel de la fluvastatine et la simvastatine, l'allaitement est contre-indiqué. Bien que le passage dans le lait maternel semble très faible avec la pravastatine, l'allaitement est également contre indiqué

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sont également contre-indiqués chez les enfants étant donné le manque d'information sur l'innocuité de ces produits chez ces patients. [130]

6.6.1.1.14 Intolérance aux statines [176]

Les symptômes musculo-squelettiques représentent environ 75 % des arrêts de traitement. L'association entre l'arrêt des statines et l'augmentation du risque CV et de la mortalité est bien démontrée. Les troubles musculo-squelettiques sont très polymorphes, ce qui rend difficile l'établissement d'une définition précise : douleurs, crampes, faiblesse, sensibilité à l'effort. Ils se manifestent souvent après 4 à 6 semaines après l'initiation du traitement. Elles sont généralement bilatérales et symétriques. Leur fréquence est difficilement évaluable car les symptômes sont variés, il n'y a pas de gold standard diagnostique, et leur évaluation est très hétérogène dans la littérature. Le seul essai randomisé en aveugle dont le principal objectif était d'étudier les effets musculo-squelettiques des statines chez des patients naïfs (sous atorvastatine 80) a révélé une incidence de 9,4 % chez les sujets traités, contre 4,6 % sous placebo. Dans la majorité des cas, il n'y a pas eu de rhabdomyolyse associée.

La rhabdomyolyse (CPK > 40 N, insuffisance rénale) sous statines affecte environ 1/100 000 patients par an, aussi la surveillance systématique du CPK chez les sujets asymptomatiques n'est-elle pas recommandée. L'EAS recommande de maintenir le traitement par statine tant que l'élévation du CPK reste < 4 N. La myopathie nécrosante induite par les statines avec anticorps anti-HMG CoA réductase est rare. En cas de plainte musculaire sous statines, la première chose à faire est d'établir un diagnostic différentiel (hypothyroïdie, myopathie sous-jacente, activité physique excessive, autres médicaments). Des facteurs de risque de troubles musculo-squelettiques sous statines ont été identifiés : âge > 80 ans, sexe féminin, IMC bas, certains polymorphismes génétiques, alcoolisme chronique, carence en

vitamine D, myopathie métabolique, maladie hépatique, antécédents familiaux ou personnels d'intolérance aux statines ou à d'autres hypolipémiants, coprescription d'un médicament augmentant les concentrations de statines (inhibiteurs du cytochrome P450, P-glycoprotéine 1). Des études ont révélé que la plupart des patients ayant présenté des troubles musculo-squelettiques sous une statine étaient en mesure de tolérer une autre molécule. Ainsi, il est conseillé d'essayer au moins deux à trois statines différentes, en recherchant la dose maximale tolérée, en alternant parfois les prises tous les deux jours ou deux fois par semaine. Une efficacité supérieure de ces doses réduites a été décrite pour les statines à longue demi-vie (rosuvastatine ou atorvastatine). Par ailleurs, une étude a montré que la prise de rosuvastatine en une ou deux fois par semaine entraînait une diminution de 26% du LDL-c avec une tolérance satisfaisante dans plus de 70% des cas. Lorsque l'objectif n'est pas atteint, d'autres molécules hypolipémiantes peuvent être prises en compte, comme l'ézétimibe, le fénofibrate, le renforcement du régime alimentaire (fibres, stérols, etc.), les inhibiteurs de PCSK9. Chez les patients intolérants aux statines, il a été démontré que les traitements anti-PCSK9 sont mieux tolérés sur le plan musculaire que l'atorvastatine ou l'ézétimibe à faible dose, avec une meilleure baisse du taux de LDL-c.

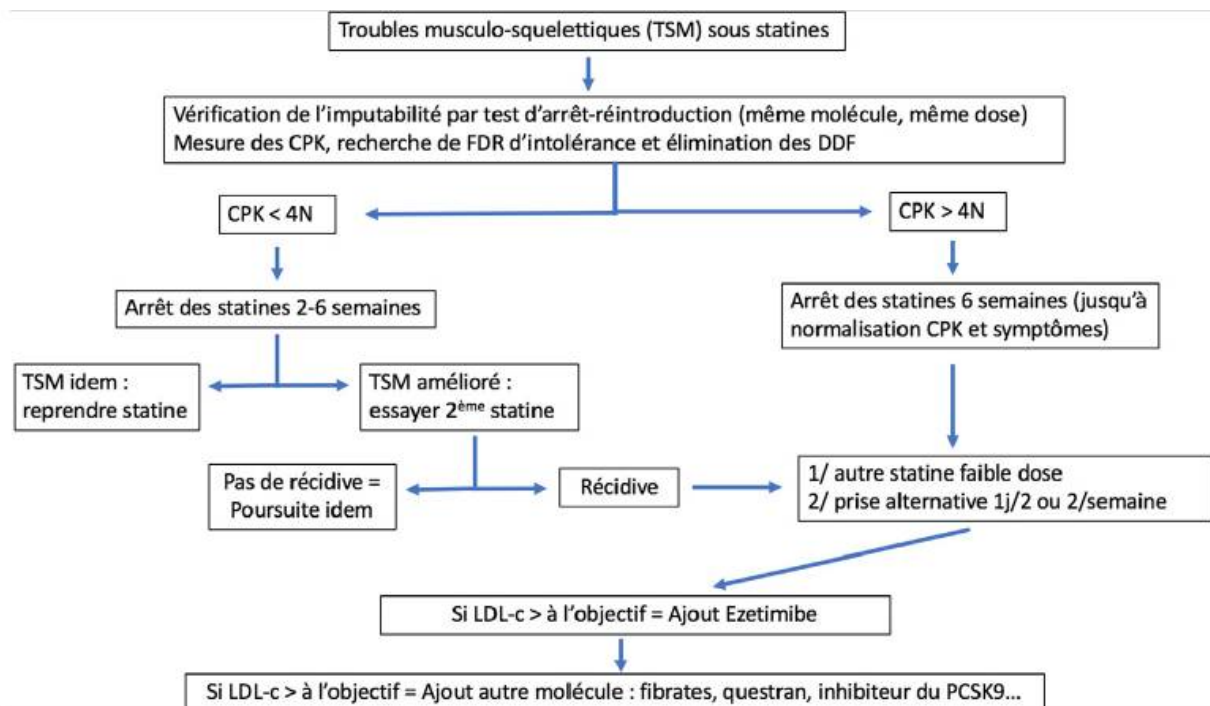


Figure 52 : Stratégie de prise en charge des intolérances musculaires aux statines. Schéma de prise en charge de l'intolérance aux statines adapté d'après les recommandations de l'EAS 2015. [176]

CPK : serum creatinine kinase ;

FDR : facteur de risque ;

DDF : diagnostic différentiel ;

N : valeurs normales ;

LDL-c : low-density lipoprotein-cholesterol.

❖ Etudes [124]

Toutes les statines ont montré un bénéfice sur des critères de morbi mortalité cardiovasculaire avec un bon niveau de preuve :

- ° En prévention primaire pour : l'atorvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine,
- ° En prévention secondaire pour : la fluvastatine, la pravastatine et la simvastatine.

Dans une étude de cohorte de 1950 patients atteints d'HF, le traitement par statine a été associé à une réduction de 76 % du risque de maladie coronarienne à un suivi moyen de 8,5 ans. Notamment, le risque d'infarctus du myocarde chez ces patients traités par statine n'était pas significativement plus élevé que dans un échantillon de population générale apparié selon l'âge.

Dans une étude de registre portant sur 3382 patients atteints d'IC (âgés de moins de 80 ans), la mortalité standardisée a diminué de 37 % après une utilisation intensive de statines. L'étude a également révélé que la prévention primaire était associée à une réduction de 48 % de la mortalité par maladie coronarienne. Les résultats des essais utilisant l'épaisseur intima-média carotidienne (IMT) comme substitut des résultats cardiovasculaires étaient cohérents avec ces résultats.

L'étude ASAP (Effect of Atorvastatin and Simvastatin on Atherosclerosis Progression) a comparé l'atorvastatine 80 mg/jour et la simvastatine 40 mg/jour chez 325 patients atteints d'HF, indiquant que l'atorvastatine Abaissement agressif des LDLc était associé à une régression significative de l'IEM carotidien après 2 ans.

Atteindre les niveaux cibles de LDLc reste un défi, et dans le registre CASCADE-HF, l'atteinte des objectifs est faible : bien que 42 % des patients reçoivent un traitement par statines de haute intensité ; seuls 25 % atteignent des niveaux de LDLc < 100 mg/dL, alors que moins de 10 % de patients ont atteint des taux de LDLc < 70 mg/dL. 41 % des patients avaient une réduction de 50 % des taux de LDLc. L'utilisation de doses très élevées de statines très puissantes peut être une option.

Cependant, il faut tenir compte du fait que de nombreux patients ne tolèrent pas les doses de statines nécessaires pour abaisser de manière adéquate le LDLc, en grande partie à cause de l'apparition de symptômes musculaires.

Par exemple, chez 25 % des patients CASCADE-FH ne prenant pas de statines, 60 % des cas étaient dus à une intolérance aux statines ou à une allergie aux statines.

L'ajout d'autres composés hypolipidémiants, tels que l'ézétimibe ou les résines liant les acides biliaries, au traitement par statine peut être une option. Dans une étude portant sur des

patients japonais atteints d'HF, l'association de rosuvastatine (20 mg/jour), d'ézétimibe (10 mg/jour) et de cholestyramine granulaire (3,62 g/jour) a entraîné une diminution du LDLc de 66 %, dont 44 % des patients avec LDLc < 100 mg/dL.

6.6.1.2 Les fibrates :

Les fibrates sont des agents hypolipémiants employés dans le traitement de l'hypertriglycémie et de l'hypercholestérolémie. Ils sont moins efficaces par rapport aux statines dans le traitement de l'hypercholestérolémie et sont employés en cas d'intolérance aux statines.

6.6.1.2.1 Structures chimiques :

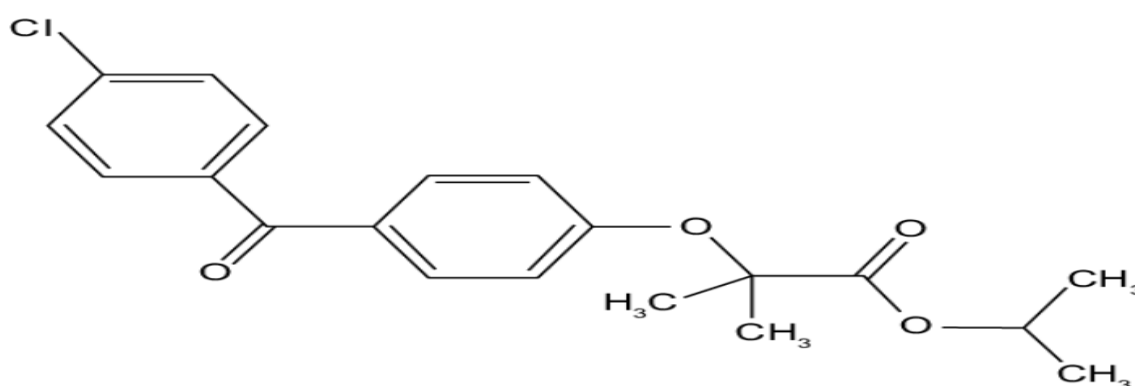


Figure 53 : Structure chimique du fénofibrate [190]

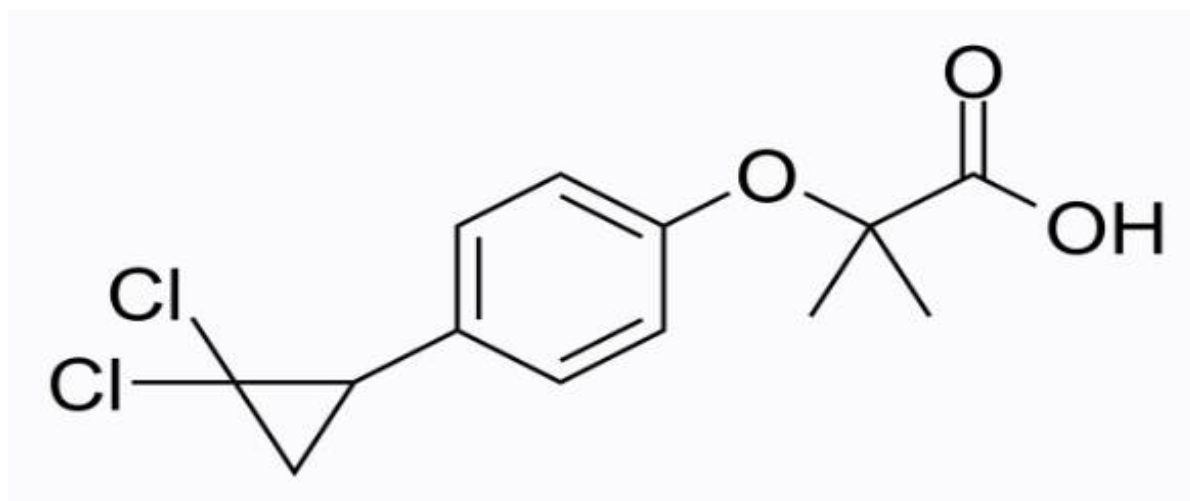


Figure 54 : Structure chimique du ciprofibrate [191]

Figure 55 : Les fibrates existents. [200]

DCI	Noms commerciaux	Dosage
bézafigurate	BEFIZAL	200, LP 400 mg
ciprofigurate	LIPANOR et génériques	100 mg
fénofibrate	LIPANTHYL SECALIP FEGENOR et génériques	67, 145, 160, 200 mg 100, 300 mg 67, 140, 200 mg
gemfibrozil	LIPUR	450 mg

DCI: dénomination commune internationale

6.6.1.2.2 Mécanisme d'action

Les fibrates sont des ligands pharmacologiques et des activateurs des récepteurs nucléaires de type PPAR α (peroxisome proliferator activating receptors alpha) PPAR α est présent dans divers tissus et organes et est fortement exprimé dans le foie, le cœur, les reins et le tissu adipeux. L'effet majeur des fibrates sur le métabolisme des lipoprotéines est dû à la stimulation de l'expression de gènes codant pour des enzymes impliquées dans le catabolisme β -oxydatif des acides gras. Cette augmentation du catabolisme réduit la quantité d'acides gras disponibles pour la synthèse hépatique des VLDL dont la production est réduite. De plus, les fibrates stimulent la lipolyse des lipoprotéines riches en TG (chylomicrons et VLDL) en modulant l'expression du gène qui contrôle la dégradation de cette graisse (lipoprotéine lipase, apoC-III). Les fibrates améliorent la distribution de la taille et de la densité des LDL, augmentant ainsi le catabolisme de ces lipoprotéines. Les fibrates augmentent enfin le taux de C-HDL en stimulant la synthèse des apolipoprotéines AI et AII chez l'homme. De même que les statines, les fibrates pourraient inhiber la HMG CoA réductase, ce qui contribuerait également à réduire la biosynthèse du cholestérol. [131]

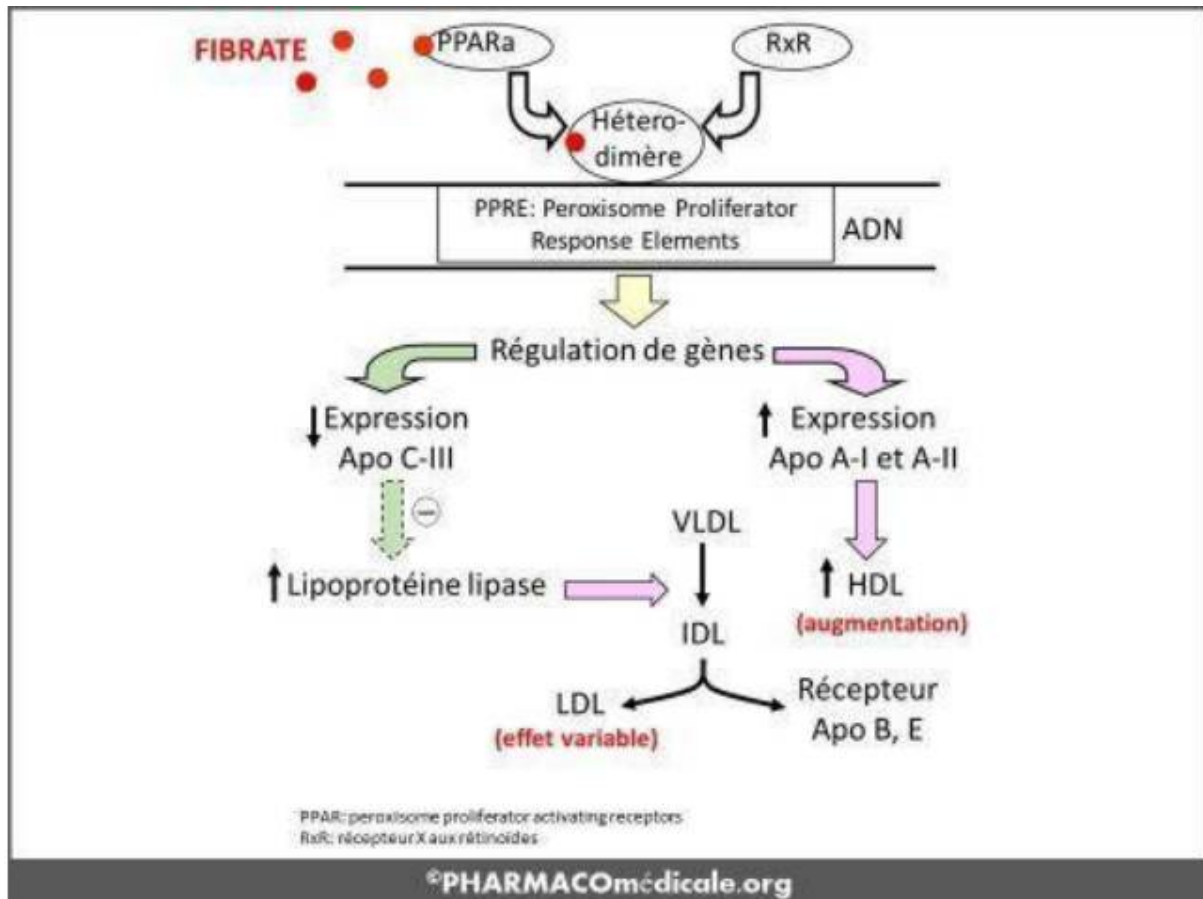


Figure 56 : Mécanisme d'action moléculaire des fibrates. [200]

Le PPARα activé par les fibrates se lie à un RXR. Le complexe PPAR/RXR activé se lie aux PPRE situés dans les promoteurs de plusieurs gènes codant pour des protéines qui régulent le métabolisme des acides gras et stimulent leur transcription.

Les PPAR régulent aussi en partie les gènes des protéines intervenant dans le métabolisme des HDL. Ils stimulent la synthèse des protéines Apo AI et AII, qui sont liées à une augmentation du taux plasmatique de HDL. [132]

6.6.1.2.3 Propriétés pharmacologiques

Les fibrates ont également des propriétés non hypolipémiantes, avec en particulier des effets anti-inflammatoires et antithrombotiques

L'effet des fibrates sur les taux de CT et de LDL-C est variable, dépendant de la molécule utilisée et surtout du type d'hyperlipidémie. Ainsi, dans les hypercholestérolémies

pures et mixtes, les diminutions de LDL-C peuvent aller de 10 % à 30 % alors que dans l'hypertriglycémie pure de type IV, l'effet d'un fibrate sur le taux de LDL-C peut être nul.

Les fibrates diminuent les TG de l'ordre de 30 % à 50 % et augmentent le HDL-C de 10% à 15 %, surtout chez les patients avec élévation des TG. [133]

6.6.1.2.4 Indications

Les autorisations de mise sur le marché des fibrates autorisent leur utilisation dans différentes hyperlipidémies : hypercholestérolémie pure (type IIa) et mixte (type IIb), hypertriglycémie endogène pure (type IV), et rares dyslipidémies de type III et V.

Cependant, le bénéfice cardiovasculaire des fibrates n'a pas été bien validé par des études préventives, à l'exception du gemfibrozil. Ainsi, les recommandations thérapeutiques ne préconisent l'utilisation d'un fibrate dans les hypercholestérolémies pures et mixtes qu'en deuxième intention, au même titre que les autres familles d'hypolipémiants considérées plus loin. Dans l'hypertriglycémie pure, un fibrate est justifié si le taux de TG reste supérieur à 4 g/l dans le cadre de mesures diététiques bien contrôlées. [133]

6.6.1.2.5 Contre-indications :

Les fibrates sont contre-indiqués chez les patients démontrant une hypersensibilité à l'un des constituants ou souffrant d'insuffisance hépatique, de cirrhose biliaire primitive, de lithiase biliaire ou d'insuffisance rénale. Aussi contre-indiqués chez les enfants, les femmes enceintes (sauf en cas d'hypertriglycémie majeure) et celles qui allaitent. Elles peuvent potentialiser les antivitamines K [133]

6.6.1.2.6 Effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquents sont des troubles digestifs, des allergies cutanées, des impuissances, quelques cas de pancréatites, et également des élévations des transaminases et des CPK associées ou non à des douleurs musculaires [133]

6.6.1.2.7 Interactions médicamenteuses

L'association de fibrates et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase n'est pas recommandée et réservée aux patients présentant une dyslipidémie sévère. Les fibrates

augmentent les effets des anticoagulants oraux et leur risque de saignement en délogeant les anticoagulants oraux des sites de liaison aux protéines plasmatiques. Par conséquent, une surveillance plus fréquente des taux de prothrombine et de l'INR, ainsi qu'un ajustement de la dose d'anticoagulant si nécessaire, sont recommandés. Ces contrôles doivent être effectués tous les 2 jours tant que les paramètres ne sont pas stabilisés. La même procédure doit être suivie lors de l'arrêt des fibrates [133]

6.6.1.3 Résine chélatrice des acides biliaires

Ce sont des résines échangeuses d'anions, hydrophiles mais insolubles dans l'eau et non résorbées, sont représentées la Colestyramine (seule commercialisée en France dont le nom de marque est Questran®). Le colestipol et l'hydrochlorure de colesevelam ou cholestagel sont récemment introduits en Europe [192]

6.6.1.3.1 Mécanisme d'action

La colestyramine est une résine basique échangeuse d'ions, de haut poids moléculaire, non résorbée par la muqueuse digestive. C'est un copolymère de divinylbenzène et de vinylbenzène contenant des groupes ammonium quaternaires (triméthylbenzylammonium). [124]

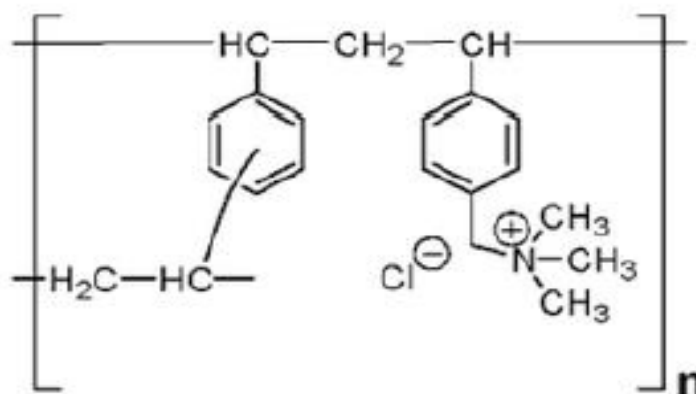


Figure 57 : Formule de la colestyramine [134]

Il permet de capter les acides biliaires sous forme d'un complexe non soluble. L'échange avec ses anions chlorures permet de fixer les acides biliaires formés par l'oxydation du cholestérol et de les évacuer par les fèces. On remarque une augmentation de l'élimination

fécale d'un facteur 3 à 10. Les selles doublent en poids et en volume et leur consistance est particulièrement modifiée. En inhibant le cycle entéro-hépatique des acides biliaires, la colestyramine baisse leur taux dans les hépatocytes, ce qui active la 7 α -hydroxylase responsable de la transformation du cholestérol en acides biliaires et favorise la capture des LDLc circulants par le foie. [124]

Mais le foie compense en faisant augmenter la production, notamment de sels biliaires. Un nouvel équilibre biologique s'établit mais le bilan est néanmoins positif car on obtient une diminution du TC et du LDLc de 15 à 20% (jusqu'à 25 à 30% à la dose de 24 g par jour) mais avec une augmentation modérée des triglycérides. Il s'agit donc d'un hypocholestérolémiant efficace mais réservé à l'hypercholestérolémie pure car cette molécule accroît la production de triglycérides par le foie. La croissance des enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale traités par cette molécule n'a pas été affectée. Cependant, une carence en vitamine D peut survenir même avec de faibles doses de colestyramine. la supplémentation doit être envisagée. [124]

6.6.1.3.2 Indications

Ces médicaments séquestrants des acides biliaires sont les traitements de choix de l'hypercholestérolémie à concentration élevée de LDL chez les individus hétérozygotes (ayant au moins un gène de synthèse du récepteur des LDL), c'est-à-dire les types IIa et IIb.

Les recommandations préconisent les résines en seconde intention après échec d'un traitement par statine. La colestyramine a également une indication en prévention primaire de réduction des événements coronariens chez des sujets hypercholestérolémiques [133]

6.6.1.3.3 Contre-indications

Les résines sont contre-indiquées :

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Insuffisance hépatique et en particulier obstruction complète des voies biliaires
- Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartame source de phénylalanine qui peut provoquer des effets délétères chez les personnes souffrant de cette pathologie

En cas de constipation chronique, l'utilisation de la colestyramine est déconseillée [124]

6.6.1.3.4 Effets indésirables :

Les effets indésirables touchent essentiellement l'intestin car la résine n'est pas absorbée.

L'effet indésirable le plus courant est la constipation, qui est atténuée par une posologie progressive, mais qui peut parfois conduire à un syndrome pseudo-occlusif nécessitant l'arrêt du traitement. Les nausées, les gastralgies, le météorisme, les douleurs abdominales, les éructations, la stéatorrhée sont rares (uniquement si les doses sont > 24 g/jour). Ces effets secondaires peuvent être minimisés en commençant par de faibles doses et en ingérant suffisamment de liquide avec le médicament.

La colestyramine entraîne une augmentation modérée des concentrations de TG circulantes ; elle est donc recommandée en cas d'hypercholestérolémie pure.

Les résines n'ont pas de discrimination moléculaire et vont piéger les substances proches du cholestérol ou des sels biliaires qui leur sont similaires soit par leur architecture, soit par leur formule chimique. Ainsi, l'absorption des hormones thyroïdiennes, de la digitaline et de certains anticoagulants est réduite par les résines. Les concentrations de vitamines dissoutes dans les graisses (A, D, E, K) doivent être soigneusement surveillées car les résines peuvent théoriquement les diminuer. Il existe donc un risque d'hypothrombinémie (carence en vitamines K et A) lors de traitements prolongés. Une acidose hyperchlorémique a été observée à des doses très élevées chez les enfants, en raison de l'absorption d'ions chlorure. [124]

6.6.1.3.5 Interactions

Ce médicament est généralement déconseillé en accompagnement des acides biliaires (cholélitholytiques : acide chénodésoxycholique, acide ursodésoxycholique) : baisse de l'effet des acides biliaires qui sont captés par la colestyramine et éliminés.

La colestyramine exige des précautions d'emploi avec les contraceptifs oraux, les anticoagulants oraux, les hormones thyroïdiennes, la digitaline, les tétracyclines, la pénicilline G, le phénobarbital, ... en raison de la diminution de leur absorption intestinale. Afin de

réduire les risques d'interactions, il est conseillé de consommer les médicaments associés soit 2 heures avant, soit 4 heures après la prise de colestyramine. [193]

6.6.1.4 Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol : L'ézétimibe :

L'ézétimibe appartient à une nouvelle classe de médicaments hypolipémiants, qui inhibe sélectivement l'absorption du cholestérol et des stérols végétaux apparentés au niveau intestinal. [135]

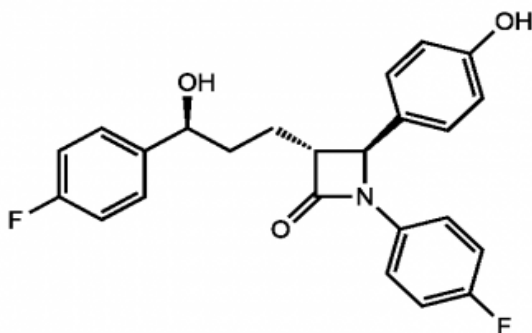


Figure 58 : Formule de l'Ezetimibe [136]

6.6.1.4.1 Mécanisme d'action :

L'ézétimibe bloque sélectivement l'absorption du cholestérol intestinal, c'est-à-dire le cholestérol alimentaire et biliaire, sans perturber l'absorption des TG et des vitamines liposolubles. La protéine transmembranaire Niemann-Pick C1-like1 (NPC1L1) joue un rôle essentiel dans la médiation de l'absorption du cholestérol, et l'ézétimibe inhibe l'absorption du cholestérol en bloquant l'internalisation de NPC1L1 induite par les stérols. [137.138]

La diminution significative de l'absorption intestinale du cholestérol par l'ézétimibe entraîne une augmentation du catabolisme des lipoprotéines contenant de l'apoB100 (et par la suite une réduction du LDL-C plasmatique), mais aussi, par un mécanisme compensatoire, une augmentation de la synthèse hépatique du cholestérol, mécanisme qui restreint l'efficacité de l'ézétimibe en monothérapie [139]

L'ézétimibe est donc un médicament qui doit être utilisé principalement en association avec une statine pour bloquer simultanément la synthèse hépatique et l'absorption intestinale du cholestérol. [140]

6.6.1.4.2 Indications :

L'ézétimibe doit être utilisé principalement en association avec des statines. La monothérapie n'est possible qu'en tant que traitement de deuxième intention. Il est indiqué en association avec une statine chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule, ou en monothérapie chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire pour lesquels le traitement par statine est inapproprié ou mal toléré. En association avec une statine, le profil de sécurité global de l'ézétimibe s'est avéré généralement similaire à celui de la statine en monothérapie, avec une incidence légèrement plus élevée d'élévation des transaminases sériques avec l'ézétimibe-statine par rapport à la statine seule. Dans ce cas, des tests de la fonction hépatique doivent être effectués conformément aux recommandations relatives aux statines. En monothérapie, l'ézétimibe ne nécessite pas de surveillance particulière. [141]

6.6.1.4.3 Effets indésirables et surveillance du traitement

Les effets indésirables sont généralement légers et transitoires. Il y a des maux de tête, des douleurs à l'estomac, de la diarrhée, des douleurs abdominales, de la constipation, des gaz, des nausées, de la fatigue, des myalgies, des crampes musculaires, des douleurs articulaires.

Comme pour les statines, les transaminases étaient élevées (0,5 % avec la monothérapie et 1,3 % avec les statines) et les CPK. C'est pourquoi les transaminases doivent être dosées en début de traitement, notamment en association avec les statines, et la cholélithiase et la CPK doivent être régulièrement recherchées. [124]

Une rhabdomyolyse, une lithiase biliaire, une cholécystite, une pancréatite aiguë, une éruption cutanée, angioedèmes et thrombopénies ont été signalés dans un petit nombre de cas nécessitant l'arrêt du traitement. [124]

❖ Etudes

La molécule a un effet significatif sur le LDLc, et depuis les résultats de l'étude IMPROVE-IT fin 2014, il est maintenant prouvé que la molécule protège contre les maladies cardiovasculaires. L'étude a montré que l'ajout d'ézétimibe à la simvastatine présentait un bénéfice supplémentaire chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu, mais uniquement lors d'événements CV non mortels. Les effets les plus importants ont été observés chez les patients atteints de DT2 et les patients âgés. [124]

6.6.1.5 L'acide nicotinique :

L'acide nicotinique ou niacine est une vitamine du complexe B hydrosoluble qui est un composant naturel des aliments. Le corps n'est pas entièrement dépendant des sources alimentaires de niacine, car il peut également être synthétisé à partir du tryptophane [142]

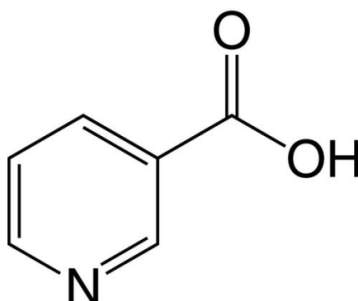


Figure 59 : Structure chimique d'acide nicotinique [143]

6.6.1.5.1 Mécanisme d'action :

L'acide nicotinique entraîne une diminution de la libération d'acides gras libres du tissu adipeux, une diminution des concentrations sériques d'apolipoprotéine B, principal composant protéique des VLDL et des LDL, et une augmentation des HDL par suite de l'élévation de l'apolipoprotéine AI [144 /145]

L'acide nicotinique est le médicament le plus efficace actuellement disponible pour augmenter le taux de HDL-C, souvent jusqu'à 20 %. Dans une analyse d'essais randomisés de différentes formes d'acide nicotinique ou de dérivés, une augmentation du C-HDL de différentes formes d'acide nicotinique ou de dérivés, une augmentation du C-HDL de 16 % et des diminutions des TG et du C-LDL de 20 % et 12 % respectivement. De plus, l'acide nicotinique est la seule molécule qui réduit significativement la lipoprotéine (a). [146]

6.6.1.5.2 Indications:

Les indications des niacines à libération prolongée sont les suivantes :

° En association avec une statine lorsque l'effet de réduction du LDL-C de la statine en monothérapie n'est pas suffisant chez les patients présentant une dyslipidémie mixte ou combinée, ainsi que chez les patients présentant une hypercholestérolémie primaire.

° En monothérapie chez les patients ayant une intolérance aux statines. [141]

6.6.1.6 Les LDL-aphérèses : [179]

L'aphérèse des LDL est une élimination mécanique et sélective des C-LDL. Il y a différentes techniques qui utilisent les propriétés électrostatiques, immunologiques et physiques des particules de LDL pour les isoler, soit du sang total, soit du plasma, après sa séparation du sang par filtration primaire. Tous les systèmes d'aphérèse exigent l'utilisation d'une anticoagulation efficace et permanente des circuits extracorporels. Les divers systèmes présentent des taux d'extraction comparables, avec une diminution aiguë de 70 % du LDL-C. Cependant, on observe une récupération progressive du LDL-C. Toutefois, on observe une récupération progressive du LDL-C. Sur la base d'un traitement tous les 15 jours, cela correspond à une baisse moyenne d'environ 30% du LDL-C. En fait, la diminution moyenne dépend de la fréquence des séances. Qui en pratique, varie de 1 par semaine à 1 toutes les 3 semaines.

L'aphérèse des LDL est notamment indiquée dans l'HF homozygote et dans les formes sévères d'HF hétérozygote. La sévérité des formes hétérozygotes est définie selon les critères suivants : lorsque les valeurs de LDL-C sont supérieures à 3 g/L en prévention CV primaire, ou supérieures à 2 g/L en prévention CV secondaire sous mesures hy géniques et diététiques et traitement hypolipémiant maximal toléré..

Il n'y a pas de contre-indication à la LDL-aphérèse. En France, l'indication thérapeutique de la LDL-aphérèse repose sur l'avis consensuel d'un spécialiste des maladies lipidiques ayant démontré l'échec des traitements habituels (notamment statine et ézétimibe), d'un cardiologue et d'un praticien spécialisé dans la LDL-aphérèse.

6.6.2 Les nouveaux médicaments :

La découverte récente de nouvelles molécules intervenant dans la régulation du métabolisme lipidique a ouvert la voie à la conception de nouveaux médicaments hypocholestérolémiants. Ainsi, deux classes de médicaments sont apparues sur le marché depuis 2015 : les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) et les inhibiteurs de la protéine trifonctionnelle mitochondriale (PTM). Ces thérapies innovantes, réservées à la prise en charge des dyslipidémies sévères, sont une source d'espoir pour les patients qui se trouvent parfois dans une impasse thérapeutique [147]

Une troisième molécule, le Bococizumab, est un médicament dont le développement a été stoppé car, s'agissant d'un anticorps partiellement humanisé, des auto-anticorps neutralisants sont apparus qui ont diminué l'efficacité du médicament de façon assez importante en quelques mois. L'effet du médicament était très fort au départ (diminution de 50 à 60 % du LDLc) mais au bout de 6 à 9 mois, le cholestérol remontait malgré la poursuite du traitement. C'est la raison pour laquelle Pfizer a arrêté le développement de cette molécule [124]

6.6.2.1 Les anticorps monoclonaux anti-PCSK9

La PCSK9, une protéine mise en évidence en 2003, est impliquée dans la décomposition des récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LDL). Exprimée principalement dans le foie et sécrétée par celui-ci, elle se fixe, sous sa forme plasmatique circulante, aux récepteurs LDL de l'hépatocytose, conduisant à leur internalisation cellulaire et à leur dégradation au niveau lysosomal.

Le nombre de récepteurs des LDL à la surface des cellules hépatiques et leur activité sont diminués et, par conséquent, l'épuration plasmatique des LDL est réduite. [147]

6.6.2.1.1 Le rôle de PCSK9 :

Bien que des questions subsistent sur les propriétés et les fonctions du PCSK9, la principale fonction du PCSK9 est la régulation de la concentration des particules de LDL. [172]

Le gène PCSK9 code pour une proconvertase inactive avec 692 acides aminés, après un processus de maturation incluant un clivage auto-catalytique dans l'hépatocyte, le PCSK9 est sécrété dans le plasma. Le gène du PCSK9 est aussi exprimé dans d'autres tissus, en particulier l'intestin, le rein et le tissu cérébral, mais le PCSK9 semble être principalement sécrété par l'hépatocyte. [172]

Dans le plasma, le PCSK9 mature se fixe au récepteur des LDL au niveau de son domaine extracellulaire EGF-A (*Epidermal Growth Factor* en anglais). Alors que les récepteurs LDL sont généralement recyclés environ 150 fois en cas d'absence de PCSK9, la liaison du PCSK9 au LDL-R, après internalisation, arrête l'internalisation, arrête le recyclage

à la membrane en le dirigeant vers la voie de dégradation lysosomale. Par conséquent, plus les taux plasmatiques de PCSK9 sont élevés, moins le LDL-R est fonctionnel à la surface des hépatocytes et moins de particules de LDL peuvent être éliminées par ces récepteurs. Ainsi, le PCSK9 est en fin de compte un inhibiteur endogène du récepteur des LDL [172]

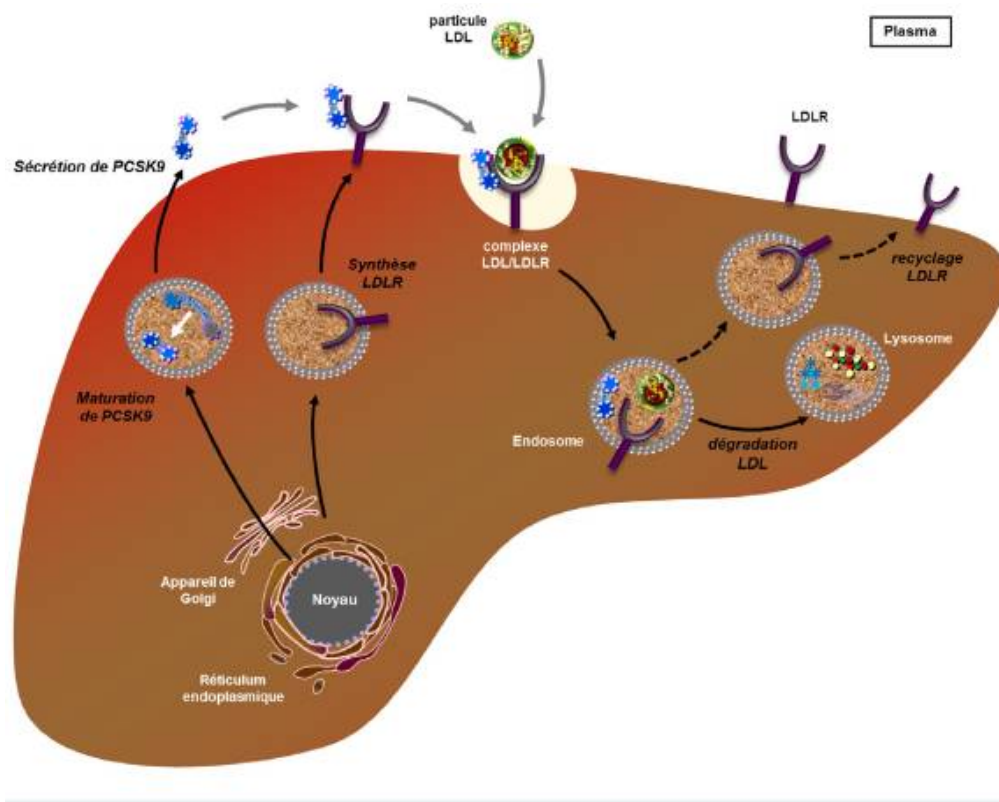


Figure 60 : Rôle de PCSK9 dans la régulation de l'activité des LDL récepteurs et des taux de LDL circulantes [172]

6.6.2.1.2 Mécanisme d'action

L'observation que les personnes présentant une perte de fonction de PCSK9 ont un LDLc plus faible et une incidence réduite de maladie coronarienne a suscité un grand intérêt pour le PCSK9 en tant que cible thérapeutique pour réduire le LDLc.

PCSK9 est une sérine protéase impliquée dans la dégradation des LDLr et se situe majoritairement dans le foie, l'intestin, les reins et dans le cerveau, en particulier dans le cervelet. Mais la fonctionnalité de la PCSK9 dans ces organes n'est pas claire.

La plupart des PCSK9 peuvent être détectées dans le plasma, bien que des données récentes suggèrent qu'une fraction de la PCSK9 en circulation est liée aux lipoprotéines contenant l'apoB (LDL et VLDL).

Les preuves suggèrent que PCSK9 se lie aux LDL et dirige les complexes récepteurs de particules LDL vers le lysosome, empêchant ainsi le recyclage des LDLr et réduisant les LDLr de surface cellulaire disponibles, entraînant une augmentation des LDLc sériques.

L'inhibition de PCSK9 devrait augmenter la quantité de LDLr disponible pour la liaison, car cela empêcherait la destruction lysosomale des LDLr, augmentant ainsi leur expression à la surface des cellules, favorisant ainsi l'élimination des LDLc de la circulation sanguine.

Les récepteurs LDLc se lient également aux VLDL riches en triglycérides et riches en IDL. Par conséquent, les inhibiteurs de PCSK9 peuvent réduire ces autres lipoprotéines, comme le montre la réduction des taux d'apoB et de TG. Ils conduisent également à des niveaux inférieurs de Lp(a), un type de LDLc lié à l'apolipoprotéine(a). Cependant, le mécanisme exact par lequel ces molécules réduisent les niveaux de Lp(a) n'est pas entièrement compris.

Ces anticorps humanisés ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique.

Compte tenu du mécanisme d'action, ces médicaments sont efficaces pour abaisser le LDLc chez tous les patients capables d'exprimer les récepteurs LDL dans le foie. Par conséquent, cette approche pharmacologique est efficace chez la plupart des patients, y compris les patients d'HFHe(Hypercholestérolémie Familiale de type hétérozygote), ainsi que les patients HFHo(Hypercholestérolémie Familiale de type homozygote) avec une expression résiduelle de LDLr, bien qu'à des niveaux inférieurs.

L'efficacité de ces molécules a été une grande surprise chez les patients présentant une HoFH une étude avec Evolocumab a montré une variation de la réponse de 0 à 45% de réduction du LDLc chez les patients ayant un déficit en récepteurs LDL. En effet, si les deux copies du récepteur des LDL présentent des mutations, elles peuvent encore avoir une activité résiduelle. [148] [149]

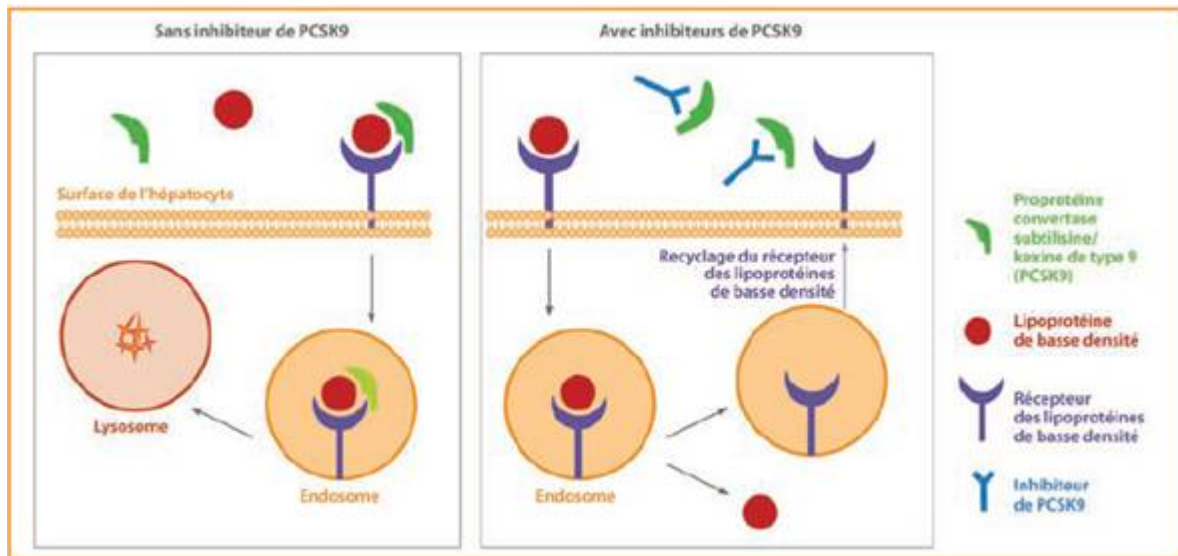


Figure 61 : Mécanisme d'action et inhibition de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). [150]

6.6.2.1.3 Mode d'administration

Les anticorps anti-PCSK9 sont des anticorps monoclonaux humains ayant l'avantage de limiter le risque de déclenchement d'une réponse immunitaire.

L'anticorps est injecté par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras à l'aide d'un auto-injecteur.

Les voies intraveineuse et intramusculaire ne doivent pas être utilisées.

Le site d'injection doit être tourné et le produit ne doit pas être injecté dans des zones de peau molle ou contusionnée, rouge ou ferme. Ces dispositifs présentent l'avantage de rendre le patient autonome, puisque l'auto-injection peut être envisagée par le patient lui-même après avoir reçu une formation adéquate auprès d'un professionnel de santé.

Différentes doses ou fréquences de dosage offrent aux médecins suffisamment de flexibilité pour ajuster le traitement d'un patient en fonction des changements de LDLc [124]

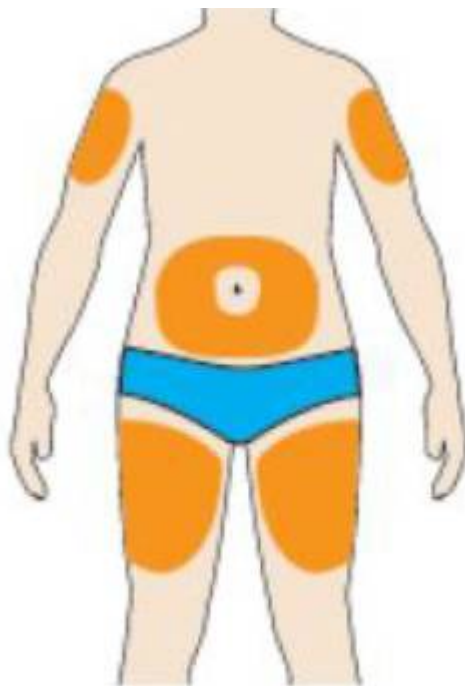


Figure 62 : Représentation des différents sites d'injections possibles [194]

6.6.2.1.4 Interactions :

L'anti-PCSK9 étant un agent biologique, aucun effet pharmacocinétique sur d'autres médicaments ou sur les enzymes du cytochrome P450 n'est attendu. Comme ces médicaments sont injectés, il n'y a pas d'interaction attendue avec les médicaments oraux pendant l'absorption.

Il n'y a pas de contre-indications sauf en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. [124]

6.6.2.1.5 Tolérance clinique et biologique des inhibiteurs de PCSK9

Les deux inhibiteurs de PCSK9 entièrement humains, l'evolocumab et l'alirocumab, n'ont présenté aucun problème de sécurité ou de tolérance. Le traitement par l'evolocumab ou l'alirocumab a été très bien toléré, avec un excellent profil de sécurité, sans aucun signal négatif concernant le risque de diabète (sans modification de l'hémoglobine glyquée ou de la glycémie chez les patients diabétiques ou pré-diabétiques au départ), d'accident vasculaire cérébral hémorragique, d'atteinte musculaire, de risque de cataracte, de réactions au site d'injection ou d'atteinte neurologique. [172]

6.6.2.1.6 Recommandations d'utilisation des inhibiteurs de PCSK9

L'EMA (l'European Medicines Agency) a donc mis en place des indications assez larges pour l'alirocumab et l'evolocumab, à savoir pour ces deux anticorps monoclonaux une indication chez les personnes adultes souffrant d'hypercholestérolémie primaire (familiale et non familiale) ou de dyslipidémie mixte, en supplément d'un régime alimentaire en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients incapables d'atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à la dose maximale tolérée, ou seul ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. L'évolocumab est également indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres traitements hypolipémiants. [172]

Les indications nord-américaines sont plus limitées, avec une proposition d'utilisation principalement dans l'hypercholestérolémie familiale et dans la prévention secondaire de la maladie athérothrombotique chez les patients qui n'ont pas atteint leurs objectifs thérapeutiques malgré la prise de statines à la dose maximale tolérée. Ce sont ces 2 catégories de patients qui ont été priorisées par un groupe d'experts de la Société Européenne de Cardiologie et de la Société Européenne d'Athérosclérose, avec une proposition récente d'un nouvel algorithme thérapeutique positionnant les inhibiteurs de PCSK9 chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale en prévention primaire (figure 5) et chez les patients en prévention secondaire. (figure 6) [172]

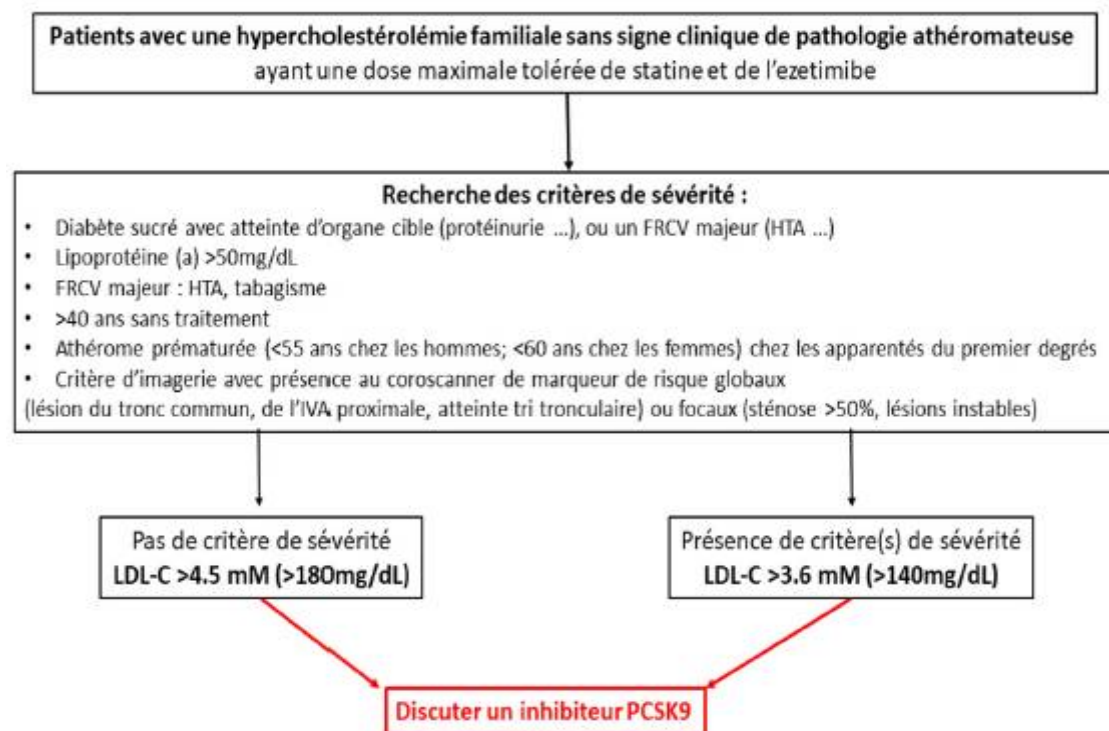


Figure 63 : Recommandations de l'utilisation des inhibiteurs de PCSK9 chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale sans signe clinique de pathologie athéromateuse [172]

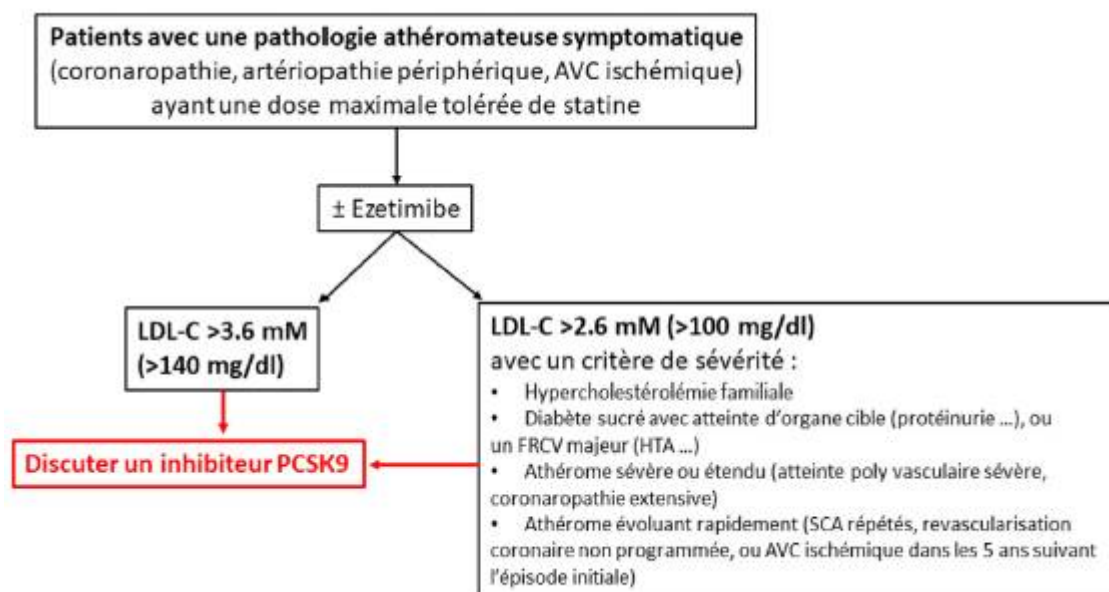


Figure 64 : Recommandations de l'utilisation des inhibiteurs de PCSK9 chez les patients ayant une pathologie athéromateuse symptomatique [172]

6.6.2.2 Evolocumab

6.6.2.2.1 Présentation :

L'Evolocumab est une immunoglobuline monoclonale de type IgG2 entièrement humain élaboré par Amgen. Il est fabriqué par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Repatha® est une solution administrée par voie sous-cutanée dans une seringue pré-remplie ou un stylo contenant 140 mg/ml d'évolocumab. La solution est claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement exempte de particules. [151]



Figure 65 : Représentation du conditionnement de Repatha® en stylo [152]

6.6.2.2.2 Indications :

- ✓ prescrit aux adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire (hétérozygote non familiale et familiale) ou de dyslipidémie mixte, en plus d'un régime alimentaire :
- ✓ en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients incapables d'atteindre les objectifs de LDLc sous statine à dose maximale tolérée
- ✓ En monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients qui ne tolèrent pas les statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées.
- ✓ chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres traitements hypolipémiants.

Dans une autre étude, LAPLACE-TIMI 57, qui a évalué l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'AMG 145 chez des patients déjà traités par une statine avec ou sans ézetimibe, une réduction significative des taux de LDL-cholestérol a également été observée. Dans le groupe traité toutes les deux semaines, des réductions de 41,8 à 66,1% ont été trouvées, selon la dose utilisée, et dans le groupe traité toutes les quatre semaines, 41,8 à 50,3% des niveaux de cholestérol LDL ont été réduits.

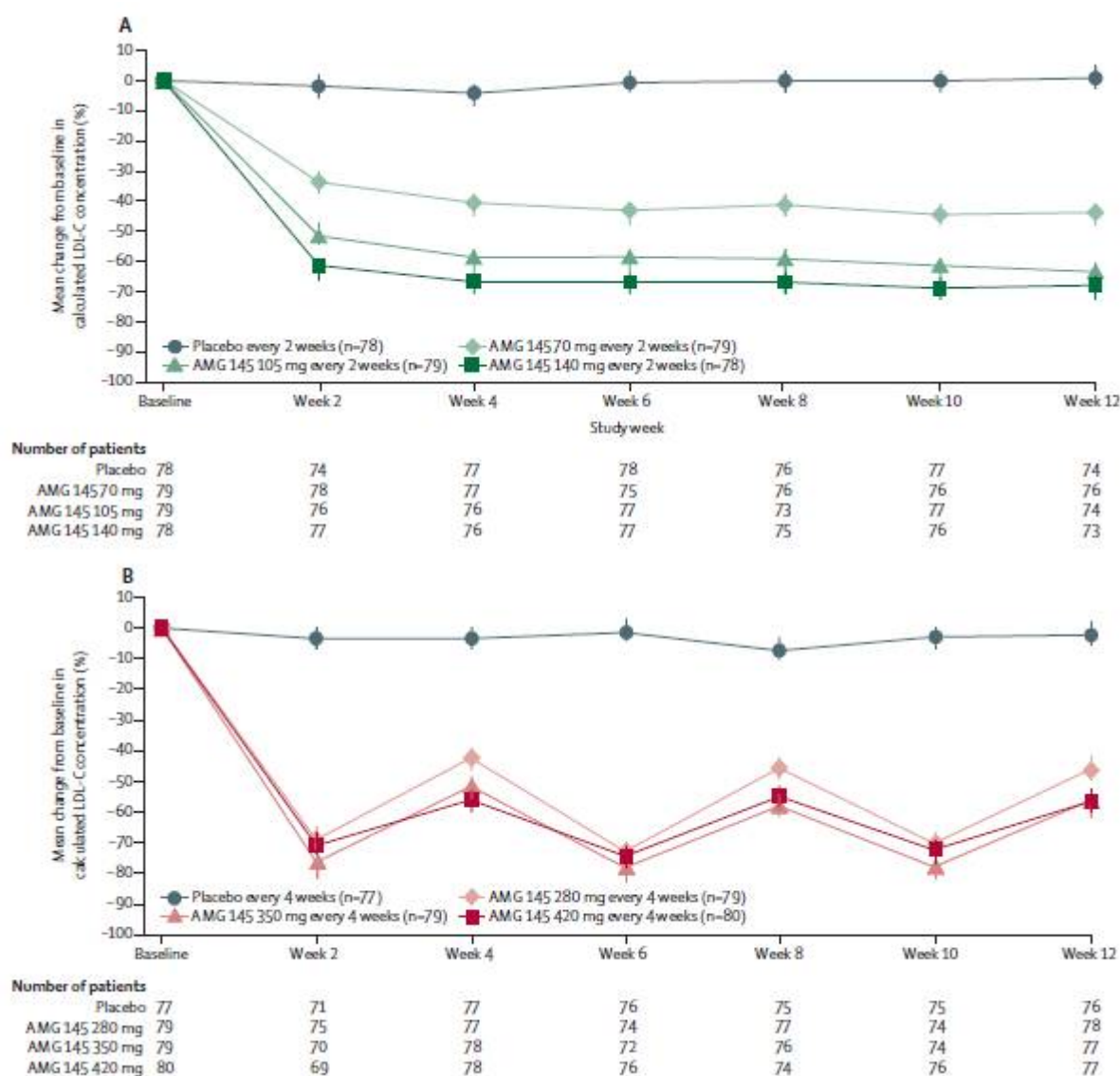


Figure 66 : Représentations graphiques du taux moyen de réduction du LDL-cholestérol selon les différentes doses d'AMG145 et placebo dans l'étude LAPLACE-TIMI 57 [153]

6.6.2.2.3 Posologie

La posologie doit être adaptée en fonction de l'indication.

Dans l'hypercholestérolémie primaire et la dyslipidémie mixte chez l'adulte, Repatha® est administré selon deux schémas posologiques possibles : soit 140 mg toutes les deux semaines, soit 420 mg une fois par mois.

Dans l'HF homozygote chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, la dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence d'une réponse cliniquement significative, la posologie peut être augmentée à 420 mg toutes les 2 semaines.

Les patients qui subissent une aphérèse des LDL peuvent commencer le traitement à 420 mg toutes les 2 semaines pour s'adapter à leur programme de LA. (LDL-Aphérèse)

La dose de 420 mg est administrée à l'aide de 3 stylos pré-remplis en 30 minutes. En cas d'oubli d'une dose de Repatha®, le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) recommande de conseiller au patient de prendre la dose oubliée dès qu'il s'en aperçoit et de l'adresser à son médecin pour savoir quand prendre la dose sui ante. [124]

6.6.2.2.4 Interactions

L'interaction pharmacocinétique entre les statines et l'evolocumab a été testée dans des essais cliniques. Une élévation d'environ 20 % de la clairance de l'evolocumab a été constatée chez les patients traités par des statines. Cependant, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. [124]

6.6.2.2.5 Effets indésirables

Selon le RCP, les déclarations les plus fréquentes étaient les suivantes :

- rhinopharyngite (4,8 %)
- infection des voies respiratoires supérieures (3,2 %)
- douleurs dorsales (3,1 %)
- arthralgie (2,2 %)

-grippe (2,3 %)

-nausées (2,1 %).

Cependant, d'autres effets indésirables, tels que des éruptions cutanées ou des réactions au site d'injection (érythème, douleur ou ecchymose), ont été observés. [154] [155]

6.6.2.2.6 Surdosage

Dans le cas d'un surdosage, il n'existe pas de traitement spécifique. Si le cas se présente, les symptômes seront traités [151]

6.6.2.2.7 Conditions de prescription et de délivrance

L'Evolocumab est soumis à une prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en cardiologie, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou médecine interne. La prescription doit être faite selon la procédure des médicaments d'exception (prescription conforme à la fiche d'information thérapeutique). Le renouvellement n'est pas limité [124]

6.6.2.2.8 Etudes

L'étude LAPLACE a évalué en double aveugle l'efficacité et la tolérance de l'évolocumab ± ézétimibe chez 1896 patients traités par statine, permettant de confirmer qu'aucun ajustement de la dose de statine n'est nécessaire pendant l'utilisation de l'évolocumab, quelle que soit la statine, le type, la dose ou le dosage du médicament. L'étude a révélé que l'ajout d'évolocumab à un traitement par statines d'intensité modérée ou élevée entraînait une réduction supplémentaire des taux de LDLc [156]

L'étude MENDEL-2 de Repatha® en monothérapie par rapport au placebo et à l'ézétimibe dans un essai de phase III a confirmé une réduction significative du LDLc par rapport au placebo ou à l'ézétimibe et a démontré une bonne sécurité chez les patients atteints d'hypercholestérolémie. [157]

L'étude GAUSS-2 utilise Repatha® en monothérapie versus l'ézétimibe chez les patients hypercholestérolémiques qui ne tolèrent pas les doses efficaces de statines. 307 patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'évolocumab, soit un placebo, soit de

l'ézétimibe pendant 12 semaines. Des événements indésirables sont survenus chez 12 % des patients du groupe evolocumab, avec une réduction de 53 à 55 % des LDLc, contre 23 % avec l'ézétimibe seul, et une réduction de 16 % des LDLc. [158]

6.6.2.3 Alirocumab

6.6.2.3.1 Présentation

L'alirocumab est un anticorps monoclonal IgG1 totalement humain mis au point par Sanofi et Regeneron. Il est utilisé par injection sous-cutanée et se trouve sous forme de solution dans une seringue pré-remplie ou un stylo pré-rempli dosé à 75 ou 150 mg/ml. L'anticorps est fabriqué selon la technologie de l'ADN recombinant à partir de cellules ovariennes de hamster chinois en suspension. La solution finale est claire et incolore à jaune pâle. [159]



Figure 67 : Présentation des conditionnements de Praluent® en seringue et en stylo [160]

6.6.2.3.2 Indications

En complément de l'alimentation, il a reçu l'AMM européenne chez l'adulte atteint d'hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou de dyslipidémie mixte : [124]

- Chez les patients incapables d'atteindre leurs objectifs de LDLc, avec des statines seules ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants, prenant des statines à la dose maximale tolérée, ou,

- Utiliser seul ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients intolérants ou contre-indiqués aux statines

L'instauration du traitement ne débute que lorsque toute cause secondaire d'hypercholestérolémie ou de dyslipidémie mixte a été éliminée

6.6.2.3.3 Posologie

Les présentations se présentent sous la forme de stylos préremplis de 75 ou 150 mg. La dose initiale habituelle de Praluent® est de 75 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines.

Si une baisse supplémentaire des taux de LDLc ($> 60\%$) est nécessaire, la dose initiale peut être :

- 150 mg 1 fois toutes les 2 semaines ; OU
- 300 mg une fois toutes les 4 semaines (mensuellement). Dans ce cas, 2 injections sous-cutanées consécutives de Praluent® 150 mg sont nécessaires en 2 sites d'injection différents

Si une dose est manquée, le patient doit recevoir l'injection dès que possible, puis reprendre le traitement selon le calendrier initial. [124]

Dans les études, Stein et al ont montré que la dose optimale était de 150 mg toutes les deux semaines et qu'elle entraînait une réduction de 67,9 % du cholestérol LDL par rapport au niveau recueilli avant l'étude. [161]

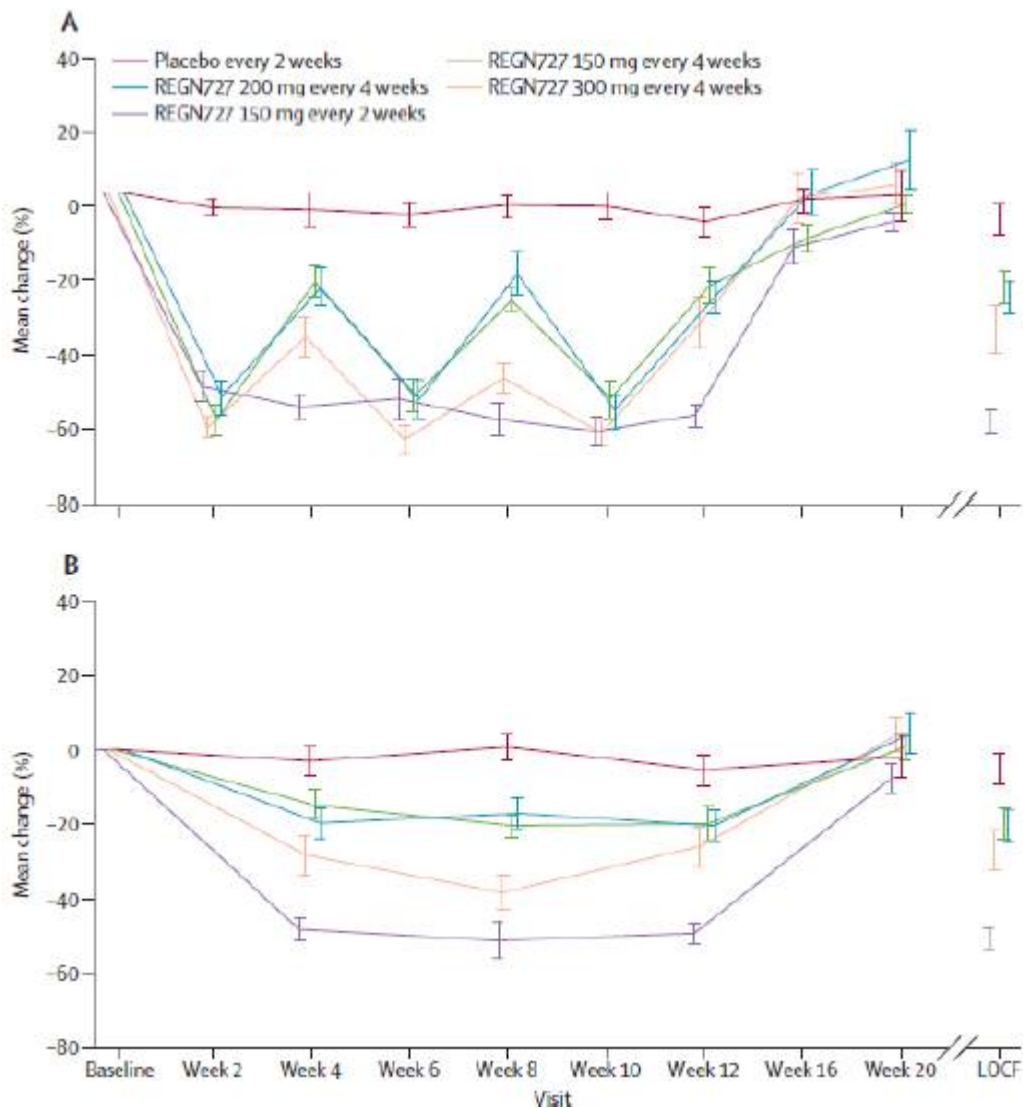


Figure 68 : Représentation du taux moyen des variations du LDL-cholestérol (A) et de l'Apo B (B) par rapport à la référence, exprimé en %, en fonction du temps [161]

Un article a examiné l'effet de l'alirocumab sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de différents sites d'injection sous-cutanée (abdomen, bras supérieur et cuisse), administré à la même dose de 75 mg/mL chez des sujets sains. Dans cette étude de phase 1, Lunven et al. ont trouvé des taux sanguins d'alirocumab et de PCSK9 similaires dans chaque groupe, avec des taux de PCSK9 quasi nuls entre les jours 3 et 4 après l'administration. Cela a entraîné une réduction similaire des taux de LDL-cholestérol, avec une réduction maximale autour du 15e jour après l'administration. En outre, les auteurs ont

observé une demi-vie de l'alirocumab comprise entre 5,8 et 6,7 jours. En somme, pour les trois différents sites d'injection, les mêmes profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été trouvés, suggérant la possibilité de varier les sites d'injection en fonction des patients.

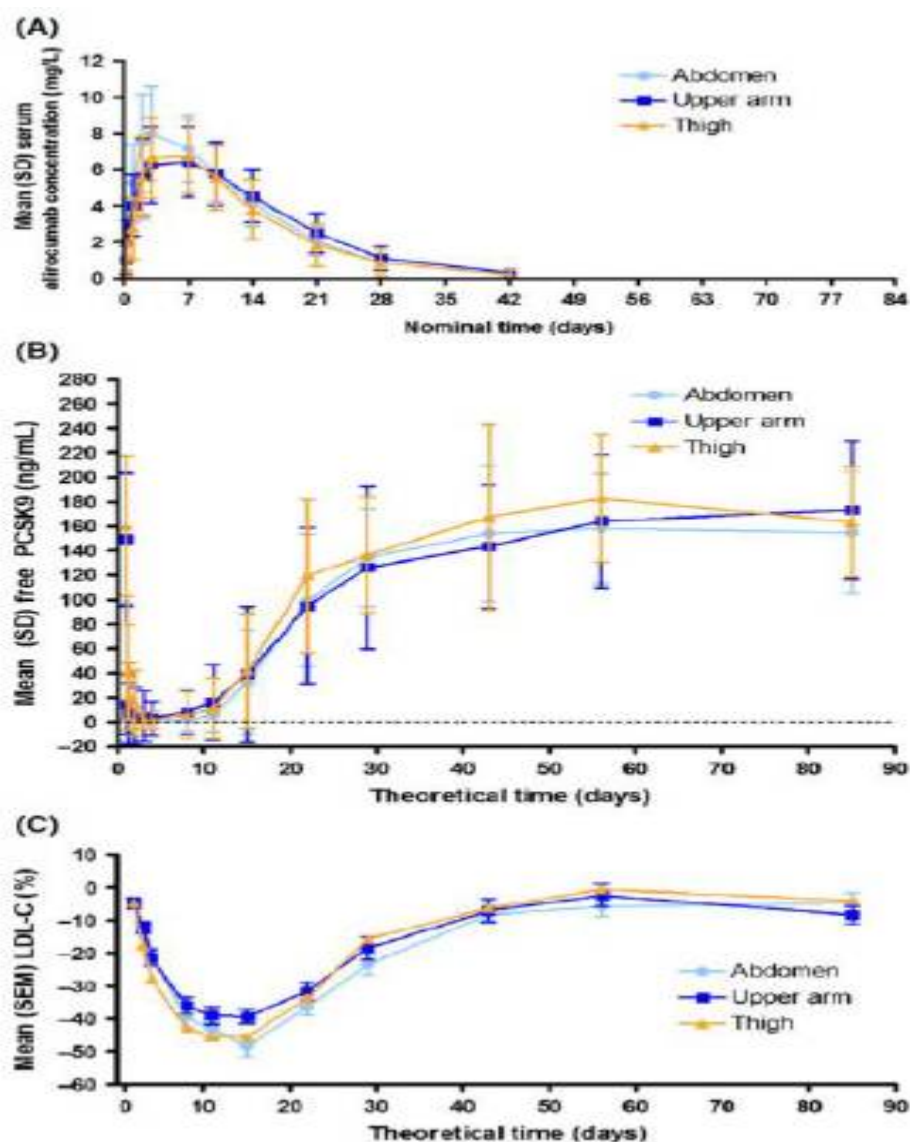


Figure 69 : Représentation des variations des concentrations en fonction du temps de l'alirocumab (A), de PCSK9 libre (B) et du pourcentage de variations du taux de LDL-cholestérol en fonction du temps (C) (par rapport aux valeurs standards) selon les différents sites d'injection [162]

6.6.2.3.4 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants : réactions locales au site d'injection (6,1 %), notamment érythème/rougeur, démangeaisons gonflement, douleur/sensibilité ; symptômes des voies aériennes supérieures, notamment douleur oropharyngée, rhinorrhée et éternuements ; prurit (8,1 %). [124]

Les effets indésirables observés lors des essais cliniques ODYSSEY FHI et FHII (où on a étudié l'efficacité et la sécurité chez des patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et sous statine depuis au moins quatre semaines avec ou sans autre traitement hypolipémiant) pour le groupe alirocumab versus placebo sont présentés dans le tableau suivant

Tableau 21 : Taux des principaux effets indésirables de l'alirocumab dans les essais ODYSSEY FH I et FH I [163]

	FH I		FH II	
	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo
Effets indésirables	81,7%	79,1%	74,9%	81,5%
Effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement	3,4%	6,1%	3,6%	1,2%
Réaction au site d'injection	12,4%	11%	11,4%	7,4%
Rhinopharyngite	11,2%	7,4%	12,6%	22,2%
Affections des voies respiratoires hautes	6,8%	8,6%	3%	1,2%
Arthralgie	6,2%	5,5%	4,8%	8,6%
Grippe	6,2%	6,1%	14,4%	8,6%
Dorsalgie	5,6%	4,3%	7,2%	7,4%
Sinusite	5,3%	4,3%	0,6%	2,5%
Maux de tête	4,7%	5,5%	9,6%	8,6%
Diarrhée	3,1%	3,1%	6,6%	1,2%
Bronchite	3,1%	5,5%	2,4%	1,2%
Vertige	2,2%	3,7%	4,8%	6,2%
Myalgie	1,9%	6,7%	6%	6,2%
Symptôme grippal	1,9%	0,6%	5,4%	6,2%
<i>Autres événements ciblant un intérêt sur la sécurité</i>				
Evènements cardiovasculaires	2,5%	1,8%	1,2%	1,2%
EI type allergie	8,7%	9,8%	11,4%	6,2%
EI neurologiques	3,7%	4,3%	4,2%	2,5%
Troubles neurocognitifs	0,6%	1,2%	0%	1,2%
Développement ou aggravation du diabète	1,9%	2,5%	2,40%	2,5%
Troubles ophtalmiques	0,9%	2,5%	1,80%	1,2%
Taux aminotransférase >3x la norme	1,6%	1,2%	3,6%	1,2%
Taux créatine kinase >3x la norme	4,1%	6,1%	4,8%	7,5%

6.6.2.3.5 Contre-Indications

La contre-indication citée dans les données du RCP est la présence chez les patients d'une hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients. Il convient de rappeler que le traitement par l'anticorps peut être administré de manière concomitante avec d'autres médicaments hypolipémiants, d'où la nécessité de contrôler l'absence de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses liées à ces derniers. [164]

6.6.2.3.6 Interactions

Les statines et autres traitements hypolipidémiants sont connus pour augmenter la production de PCSK9. Il en résulte une augmentation de la clairance de l'alirocumab médiée par le PCSK9 et une diminution de l'exposition systémique à l'alirocumab. Par rapport à l'alirocumab en monothérapie, l'exposition est environ 40 % et 15 % inférieure lorsqu'il est utilisé en concomitance avec des statines et de l'ézétimibe, respectivement. Cependant, la diminution du LDLc est maintenue pendant l'intervalle posologique lorsque l'alirocumab est administré toutes les deux semaines. [124]

6.6.2.3.7 ETUDES

Dans une étude de phase 2 qu'on conduit Mc Kenney et al, il a été suggéré un effet synergique des statines et de l'inhibiteur de PCSK9. En effet, on a retrouvé une réduction de LDL-cholestérol plus importante lorsque le patient est traité par l'atorvastatine et l'alirocumab. Les réductions de LDL-cholestérol avec l'alirocumab n'affectent pas les doses d'atorvastatine (10, 20 ou 40 mg par jour) démontrant que leurs mécanismes d'action sont bien indépendants. L'anticorps apporte un effet additif sur la réduction du LDL-cholestérol en apportant davantage de récepteur au LDL et donc permet aux patients traités en monothérapie par une statine incapable d'atteindre l'objectif de LDL-cholestérol de le faire par l'ajout de l'alirocumab. [165]

L'essai clinique ODYSSEY OUTCOMES dont les résultats ont été révélés en mars 2018 a démontré que les patients à risque élevé traités par Praluent®, en complément de statines à la dose maximale tolérée, présentaient moins d'événements CV majeurs que ceux traités seulement par statines à la dose maximale tolérée. [166]

6.6.2.4 Les inhibiteurs de la protéine trifonctionnelle mitochondriale (MTP)

Isolée en 1984 à partir de microsomes de foie de boeuf, la MTP s'est rapidement avérée être une protéine impliquée dans l'assemblage des lipides et de l'apolipoprotéine B en lipoprotéines de très basse densité (VLDL) au niveau hépatique et en chylomicrons au niveau intestinal.

Dès lors, elle est devenue une cible pharmacologique pour le contrôle de l'homéostasie lipidique.

Un fluorène carboxamide substitué par une chaîne pipéridinique,

Le lomitapide, est commercialisé depuis mars 2019 comme inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, laquelle doit être si possible confirmée par un test génétique. Comme pour les inhibiteurs de PCSK9, sa prescription est réservée aux médecins spécialistes en cardiologie, diabétologie, endocrinologie, maladies métaboliques ou médecine interne. [168]

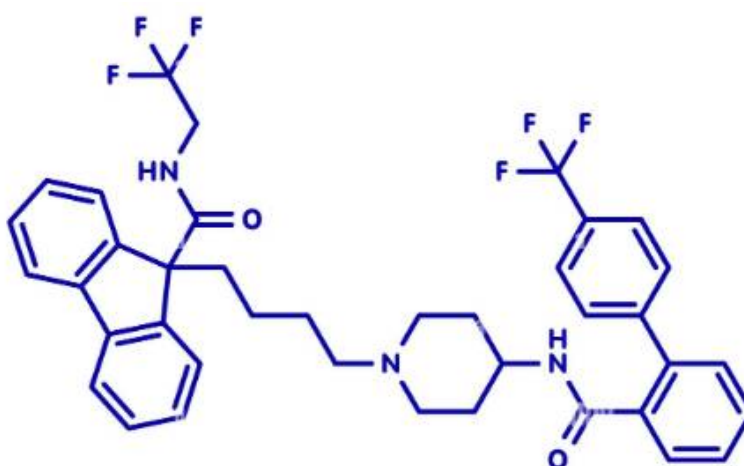


Tableau 22 : Structure chimique de lomitapide [167]

6.6.2.4.1 Mécanisme d'action

Il entraîne une diminution de la sécrétion de lipoprotéine et des concentrations circulantes de lipides transportés par des lipoprotéines, tels le cholestérol et les triglycérides avec une baisse d'environ 50 % des taux de LDL-C [168]

Le lomitapide se lie à la MTP, qui est présente dans la lumière du réticulum endoplasmique, et l'inhibe, empêchant ainsi l'assemblage des lipoprotéines contenant de l'apoB dans les entérocytes et les hépatocytes. L'inhibition de la synthèse hépatique des lipoprotéines de très basse densité abaisse les taux de LDL-C circulants (Fig. 2).³⁴ Les effets du lomitapide sont indépendants du LDL-R, car le lomitapide agit en inhibant la production de lipoprotéines plutôt qu'en augmentant la clairance. Il s'agit d'une considération essentielle dans une maladie caractérisée par une fonction LDL-R défectueuse ou absente. [169]

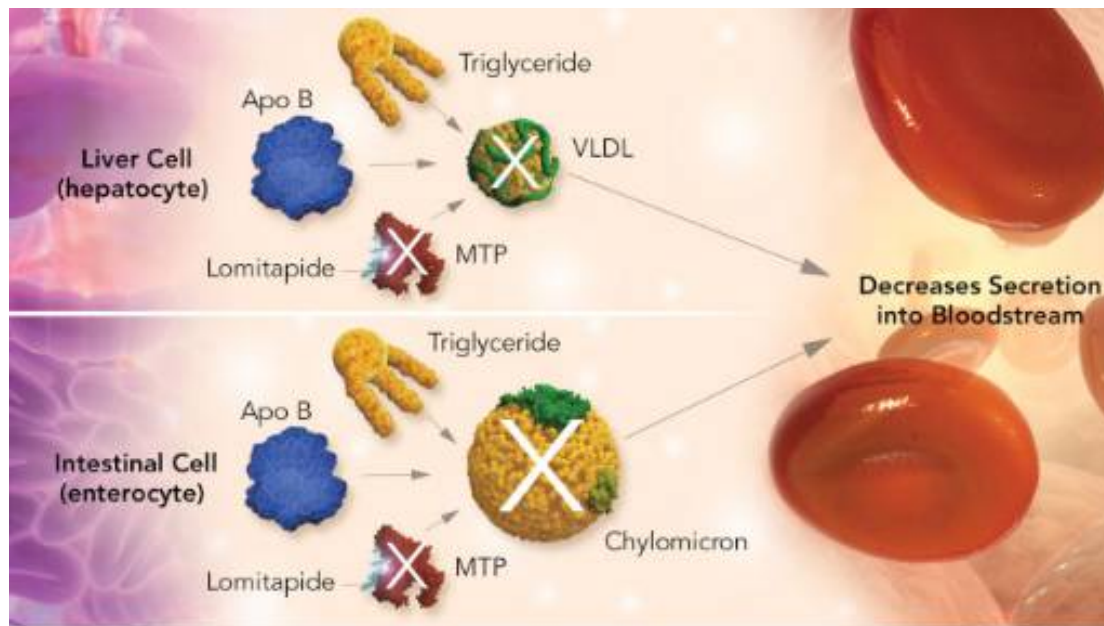


Figure 70 : Mode d'action du lomitapide [169]

6.6.2.4.2 Les effets indésirables

- Les troubles gastro-intestinaux de type diarrhée avec stéatorrhée
- L'augmentation des taux des enzymes hépatiques, (ALAT) et (ASAT),
- La survenue d'une stéato-hépatite évoluant en cirrhose sur plusieurs années n'est, de plus, pas à exclure [168]

6.6.2.4.3 Précaution d'emploi

Administré quotidiennement par voie orale, le lomitapide doit être pris à jeun, au moins deux heures après le repas du soir [168]

6.6.2.4.4 Contre-indications

Le lomitapide est contre-indiqué chez les patients souffrant de maladie intestinale inflammatoire ou de malabsorption, ou présentant une insuffisance hépatique.

Par manque de données, l'utilisation du lomitapide pendant la grossesse et chez la femme allaitante est aussi contre-indiquée [168]

6.6.2.4.5 Interactions médicamenteuses

L'administration de ce composé avec des aliments pourrait augmenter significativement les taux de ce médicament. De même, sa prise simultanée avec des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (anti fongiques azolés, antibiotiques de la famille des macrolides et des kétolides, inhibiteurs des protéases du virus de l'immunodéficience humaine, bloqueurs des canaux calciques vérapamil et diltiazem, anti-arythmique dronédarone, jus de pamplemousse) est également à proscrire

Tableau 23 : Inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) et inhibiteurs de la protéine trifonctionnelle mitochondriale (MTP) sur le marché [168]

Inhibiteurs	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Présentation	Indications	Posologies usuelles
Inhibiteurs de PCSK9	Alirocumab	Praluent®	75 et 150 mg sol inj en stylo prérempli	Hypercholestérolémie (hétérozygote familiale et non familiale) et dyslipidémie mixte	75 mg par voie sous-cutanée une fois toutes les deux semaines Si nécessaire, 150 mg une fois toutes les deux semaines ou 300 mg une fois toutes les quatre semaines
	Évolocumab	Repatha®	140 mg sol inj en stylo prérempli	Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte, hypercholestérolémie familiale homozygote, maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie	420 mg par voie sous-cutanée une fois par mois en cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote pouvant être portée à 420 mg toutes les deux semaines, après douze semaines de traitement sans résultat significatif Pour toutes les autres indications, la posologie est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois
Inhibiteur de MPT	Lomitapide	Lojuxta®	5, 10 et 20 mg gélules	Hypercholestérolémie familiale homozygote	La posologie initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour Après deux semaines, la dose peut être augmentée à 10 mg, puis, à des intervalles d'au moins quatre semaines, à 20 mg, 40 mg ou 60 mg (dose maximale recommandée)

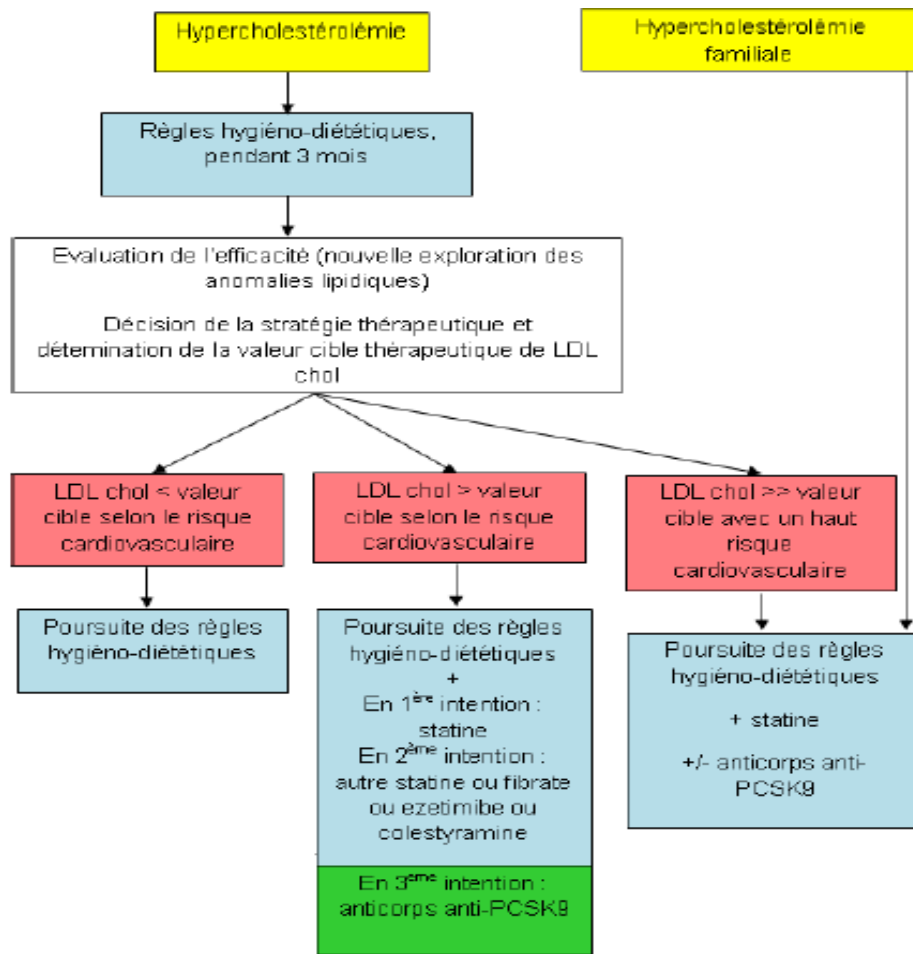


Figure 71 : Arbre décisionnel possible pour le traitement de l'hypercholestérolémie [201]

6.6.2.5 Acide bempédoïque

L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'adénosine triphosphate (ATP)-citrate lyase (ACL) autorisé aux États-Unis et dans l'Union européenne. Il existe deux préparations contenant de l'acide bempédoïque, l'une composée de 180 mg par jour et l'autre associant 180 mg d'acide bempédoïque et 10 mg d'ézetimibe). [195]

6.6.2.5.1 Mode d'action

L'acide bempédoïque est utilisé comme un prodrogue qui est convertie en sa forme active, le Bempedoyl-Coenzyme A, par l'enzyme ACSVL1 (acyl-CoA synthétase-1 à très longue chaîne). Par l'inhibition de l'ACL et donc de la synthèse de l'acétyl-CoA, l'une des plaques tournantes du métabolisme lipidique, la forme active de l'acide bempédoïque réduit la

synthèse du cholestérol dans le foie et, via la régulation positive du récepteur des LDL (LDLR), augmente la clairance des LDL circulants. Cette activité diffère de celle des autres traitements hypolipémiants qui visent soit d'autres enzymes du métabolisme lipidique (inhibition de l'HMGR ou 3-hydroxy-3-méthylglutarate-CoA réductase par les statines), soit l'absorption des stérols au niveau intestinal (inhibition du transporteur intracellulaire de cholestérol 1 de type NPC1L1 ou Niemann-Pick C1-like par l'ézétimibe), ou le recyclage des LDLR au niveau des membranes cellulaires (inhibition de la dégradation des LDLR par les inhibiteurs de PCSK9). [195]

Le mode d'action de l'acide bempédoïque et des principaux traitements hypolipémiants sont illustrés sur la figure

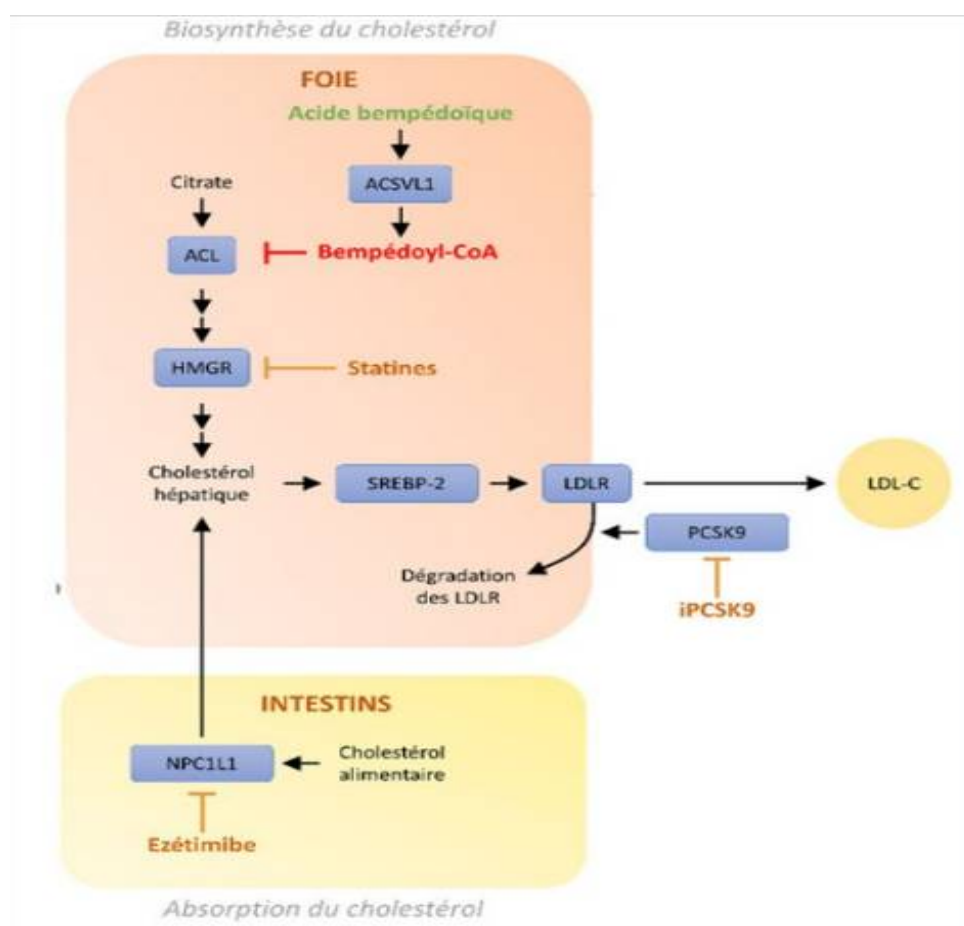


Figure 72 : Le mode d'action de l'acide bempédoïque et des principaux traitements hypolipémiants sont illustrés sur la figure [195]

Comme l'ACSVL1 est principalement exprimé dans le foie et les reins et que le bempedoyl-CoA n'est pas présent dans le sang, l'activité pharmacologique de l'acide bempédoïque est exclusivement limitée au foie. Contrairement aux statines, dont l'activité pharmacologique au niveau musculaire est à l'origine d'effets secondaires indésirables, l'acide bempédoïque ne présente donc pas ou peu de risques de troubles musculaires et peut donc être co-administré avec les statines sans risque de générer ou d'amplifier des effets indésirables au niveau musculaire.

En raison de son mode d'action, qui diffère de celui des autres traitements hypolipidémiants, mais aussi de son activité centrée sur le foie, l'acide bempédoïque apparaît ainsi comme un candidat potentiel pour potentialiser le traitement par les statines et/ou l'ézétimibe [195]

6.6.2.5.2 Efficacité

Les taux de LDL-C étaient compris entre 103,2 et 157,6 mg/dl avant le début du traitement pour les quatre études CLEAR. [195]

Par rapport au groupe placebo, les patients recevant de l'acide bempédoïque ont présenté une baisse statistiquement significative des taux de LDL-C après 12 semaines de -18,1 % (CLEAR Harmony) et -17,4 % (CLEAR Wisdom) chez les patients recevant une dose maximale de statines et une baisse statistiquement significative des taux de LDL-C de -21,4 % (CLEAR Serenity) et -28,5 % (CLEAR Tranquility) chez les patients ayant des antécédents d'intolérance aux statines (figure). [195]

Dans l'étude CLEAR Tranquility, ces diminutions ont persisté lors des visites de suivi après 24 et 52 semaines. Des réductions comparables ont également été observées pour d'autres paramètres lipidiques (cholestérol total, cholestérol non associé aux lipoprotéines de haute densité (HDL) et l'apolipoprotéine B) ainsi que pour des marqueurs de maladies cardiovasculaires tels que la protéine C-réactive à haute sensibilité (hsCRP). [195]

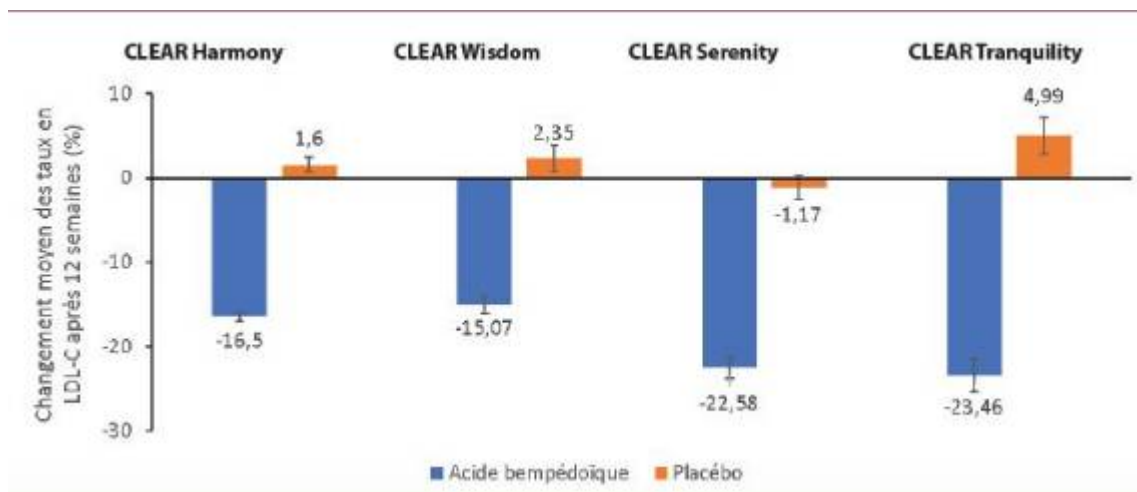


Figure 73 : Effet de l'acide bempédoïque sur les taux de LDL-C après 12 semaines de traitement dans les études cliniques CLEAR de phase 3 [195]

L'association à dose fixe d'acide bempédoïque et d'ézétimibe a également montré des résultats prometteurs avec une baisse constante du LDL-C après 12 semaines de traitement :

- ✓ -38,0% avec l'acide bempédoïque + ézétimibe,
- ✓ -25,0% avec l'ézétimibe seul
- ✓ -19,0% avec l'acide bempédoïque seul par rapport au placebo (17).

Les taux de hsCRP étaient également plus faibles chez les patients recevant de l'acide bempédoïque seul (-31,9%) ou associé à l'ézétimibe (-35,1%) par rapport à l'ézétimibe seul (-8,2%) et au placebo (+21,6%) (17). [195]

De même, la trithérapie à base d'acide bempédoïque, d'ézétimibe et d'atorvastatine 20 mg a significativement diminué les taux moyens de LDL-C de 60 % après 6 semaines de traitement par rapport au placebo, 90 % des patients atteignant des taux de LDL-C <70 mg/dL et 95 % des patients ayant des taux de LDL-C réduits de ≥ 50 % par rapport aux taux avant traitement (18). Les taux de cholestérol total, de cholestérol non-HDL, d'apolipoprotéine B et de hsCRP ont également été significativement diminués chez les patients traités par ces trois agents hypolipémiants par rapport aux patients ayant pris le placebo. [195]

L'examen des données de ces essais cliniques met en évidence le potentiel de l'acide bempédoïque comme option thérapeutique alternative en cas d'intolérance (monothérapie) ou de complémentarité (thérapie combinée) aux statines et à l'ézétimibe pour réduire le risque de MCVA associé aux concentrations plasmatiques de LDL-C. [195]

6.6.2.5.3 Indication [196]

L'acide bempédoïque est approuvé pour le traitement des adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou de dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- ❖ en combinaison avec une statine ou une statine et d'autres traitements hypolipémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre des niveaux de cholestérol LDL avec la dose maximale tolérée d'une statine.
- ❖ seul ou en association avec d'autres médicaments hypolipémiants chez les patients qui ne tolèrent pas les statines ou pour lesquels elles sont contre-indiquées.
- ❖ en association avec une statine chez les patients incapables d'atteindre un taux de LDL-cholestérol avec la dose maximale tolérée d'une statine en plus de l'ézétimibe
- ❖ seul chez les patients qui sont intolérants aux statines ou pour lesquels une statine est contre-indiquée et qui sont incapables d'atteindre les taux de LDL-cholestérol avec l'ézétimibe seul
- ❖ chez les patients déjà traités par l'association d'acide bempédoïque et d'ézétimibe en comprimés séparés avec ou sans statine.

6.6.2.6 L'inclisiran

Est le dernier médicament approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA), fin 2021. Il est destiné à lutter contre l'hypercholestérolémie, un facteur de risque d'accident cardiovasculaire fréquent en population générale. Il vient compléter l'arsenal thérapeutique destiné à traiter l'hypercholestérolémie familiale avec les deux anticorps monoclonaux que sont l'alirocumab et l'évolocumab.

Dans les constructions du lumasiran, du givosiran et de l'inclisiran, le brin sens « ou brin passager » complémentaire du brin anti-sens « ou brin guide » est fixe en position 3'-OH à un bras espaceur sur lequel sont greffées trois molécules de N-acétyl-D-galactosamine « NAcGal ». Ces résidus NAcGal facilitent leur pénétration dans les cellules hépatiques via les récepteurs asialoglycoprotéiques spécifiquement exprimés dans ces cellules. Cela rend inutile l'utilisation de nanoparticules lipidiques et permet une administration sous-cutanée moins invasive que la voie intraveineuse. Ainsi, l'inclisiran est également indiqué pour une administration sous-cutanée, avec une injection tous les six mois. [197]



Figure 74 : Le NICE a publié aujourd'hui (1er septembre 2021) un projet de directives finales recommandant l'utilisation de l'inclisiran (Leqvio, fabriqué par Novartis) [198]

6.6.2.6.1 Mécanisme d'action

L'Inclisiran est un ARNsi synthétique à chaîne courte qui inhibe l'expression du gène PCSK9. Il se lie spécifiquement au précurseur de l'ARNm de cette protéine, qui ensuite subit une dégradation. Les SiRNA exercent leur action en activant la voie naturelle de silençage sélectif de l'expression des gènes. Lorsque la molécule d'inclisiran a été incorporée dans l'hépatocyte, le brin guide se lie à un complexe multiprotéique appelé RISC (RNA-induced silencing complex). Ensuite, le brin guide effectue une hybridation avec l'ARNm complémentaire de PCSK9 et provoque sa dégradation. En ce qui concerne l'efficacité à long terme, il convient de noter que le complexe silencieux reste actif après la dégradation de

l'ARNm. Ainsi, une seule molécule de siRNA délivrée à l'hépatocyte peut spécifiquement interférer avec l'expression de nombreuses molécules d'ARNm. La dégradation de l'ARNm de la PCSK9 limite sa traduction et réduit ainsi la synthèse et la sécrétion de cette protéine dans le système vasculaire, ce qui entraîne une réduction substantielle du LDL-C sérique. En raison de ce mécanisme d'action unique, une seule molécule médicamenteuse peut réduire de façon concomitante les niveaux intra et extracellulaires de la protéine PCSK9, ce qui aboutit à une réduction substantielle et durable des taux de C-LDL. [199]

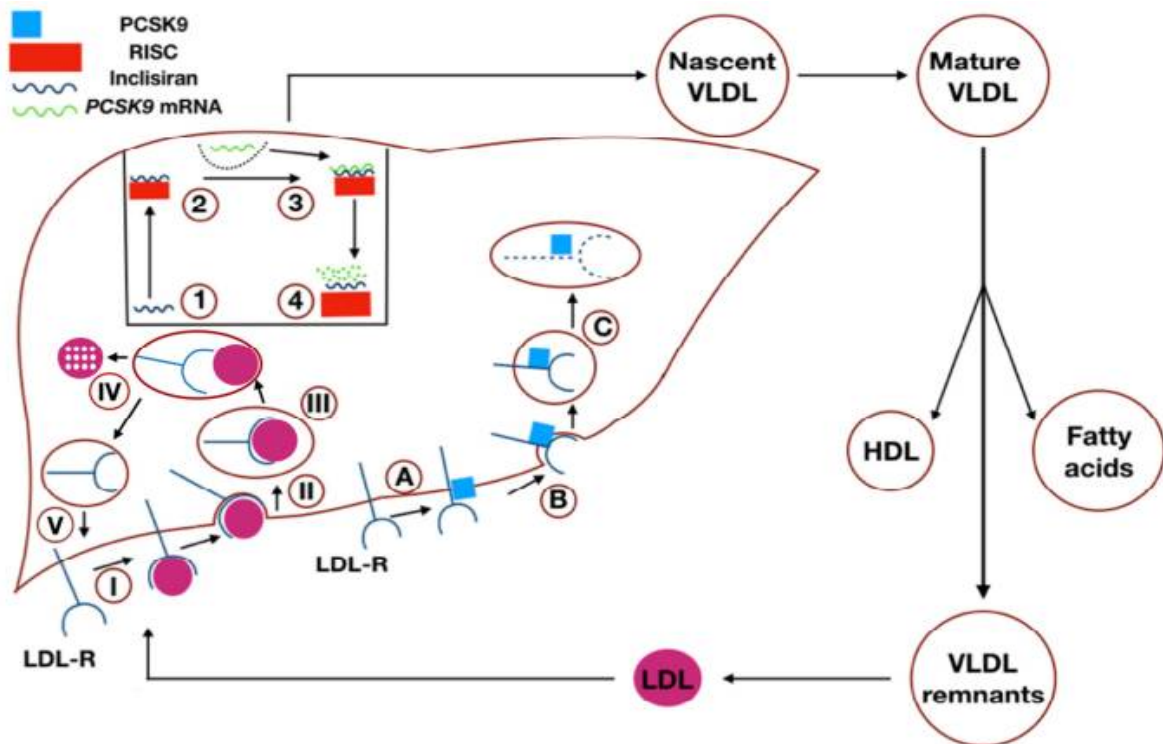


Figure 75 : Mécanisme d'action de L'Inclisiran [199]

6.6.2.7 L'évinacumab

Anticorps monoclonal IgG4-k recombinant qui inhibe l'angiopoïétine-like 3 (ANGPTL3). ANGPTL3 est un inhibiteur endogène de la lipoprotéine lipase (LPL), une enzyme de localisation endothéliale impliquée dans l'hydrolyse des triglycérides, des chylomicrons et des VLDL (lipoprotéines de très basse densité). En levant l'inhibition de la LPL, l'évinacumab accélère le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons et VLDL) et réduit ainsi la triglycéridémie. Par un mécanisme non encore

élucidé et indépendant du récepteur des LDL (lipoprotéines de basse densité), l'inhibition d'ANGPTL3 est également associée à une réduction significative du cholestérol LDL, faisant d'ANGPTL3 une cible thérapeutique à fort potentiel dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Indiqué en perfusion intraveineuse d'une heure une fois par mois pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote chez les patients adultes et adolescents de plus de 12 ans, en complément d'autres médicaments abaissant le LDL-cholestérol. [184]

6.6.3 Homéopathie

En plus des régimes diététiques et des traitements médicamenteux, certains traitements naturels peuvent aider à stabiliser le cholestérol. Ainsi, l'homéopathie peut être un bon complément dans le traitement du cholestérol, et ce, en mobilisant les HDL (en accélérant la circulation sanguine et en faisant bien fonctionner le foie et le rein). Mais, ces traitements homéopathiques, en raison de l'approche globale et individuelle doivent toujours être prescrits sous contrôle médical [171]

Il existe relativement peu de médicaments homéopathiques pour le cholestérol. Cependant, certaines préparations sont disponibles pour aider à contrôler le cholestérol et les taux de lipides sanguins. :

Pour cibler le cholestérol : [171]

- Cholesterinum 3X-trituration (une préparation homéopathique) réduit les taux accrus de cholestérol VLDL de 32 % en 48 heures, tandis que le cholestérol total et les phospholipides sont réduits de manière significative (62 % et 45 % respectivement, $P < 0,001$). L'inhibition de la mobilisation des acides gras libres à partir du tissu adipeux permet de diminuer la formation de triglycérides et donc de réduire le taux de cholestérol VLDL, un facteur de risque majeur. [170]

Cholesterinum 9CH: 2 granules 2 fois par jour, jusqu'à baisse du taux

- Lycopodium 9CH: Pour un sujet aux douleurs au foie côté droit, avec une irritabilité et de l'agressivité, Si il y a aggravation des symptômes, entre 16 et 20H. 2 granules 3 fois par jour

- Sulfur 9CH: Pour un sujet congestif, avec des troubles cutanés récurrents et aimant les aliments sucrés. 2 granules 3 fois par jour
- Aurum 9CH: Pour un sujet hypertendu et plutôt triste. 2 granules 3 fois par jour.
- Nux vomica 9CH: Pour un sujet sédentaire, de tempérament "soupe au lait", avec une grande activité intellectuelle, faisant des repas d'affaire riches et arrosés. 2 granules 3 fois par jour avant les repas.
- Phosphorus 9CH: Pour un sujet longiligne avec une fonction hépatique et rénale déficiente. 2 granules 3 fois par jour.

Pour drainer foie et rein : [171]

- Chelidonium 3 CH+Carduus marianus 3 CH+ Taraxacum 3 CH: Pour drainer le foie dans sa totalité (lobes gauche, droit et médian), 2 granules 3 fois par jour, 1 semaine par mois pendant par mois puis faire bilan sanguin.
- Solidago 3CH ou Berberis 3 CH: Pour drainer le rein. 2 granules 3 fois par jour, 1 semaine par mois pendant par mois puis faire bilan sanguin.

Et aussi l'organothérapie: On peut associer une substance d'origine animale utilisant l'organe qui peut être déficient chez l'homme :

- Hépatine 4 CH et/ou Rénine 4 CH pour protéger le foie et/ou le rein. 2 granules par jour, 15 jours par mois pendant 3 mois et faire le point avec le médecin.

6.7 Prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant :

6.7.1 Prise en charge diététique [183]

Toutes les HC chez les enfants, quels que soient leur mécanisme et leur niveau, doivent être traitées par un régime alimentaire en première intention. Ce traitement ne doit jamais conduire à un régime restrictif, mais repose sur les recommandations d'une alimentation équilibrée adaptée à l'âge de l'enfant. Il repose principalement sur la correction des erreurs diététiques les plus fréquentes :

En évitant les graisses animales riches en acides gras saturés (charcuterie, viandes grasses, beurre, crème, lait entier, fromages, etc.) au profit des viandes maigres, de la volaille, du lait et des produits laitiers partiellement écrémés, du poisson, ainsi que de certaines graisses végétales qui sont riches en acides gras mono- ou polyinsaturés (huile d'olive, d'arachide, de tournesol, de maïs ou de colza).

En diminuant les graisses masquées dans les aliments industriels souvent chargés en acides gras saturés et trans (viennoiseries, pâtisseries, biscuits, barres chocolatées, plats cuisinés, ...).

En encourageant la consommation d'aliments riches en fibres (fruits et légumes) qui devraient être présents à chaque repas, quelle que soit leur présentation : crus, cuits, compotes, salades...

Lorsqu'il est correctement appliqué, le traitement diététique est efficace et peut réduire le cholestérol LDL plasmatique d'environ 10% dans l'HF et souvent le normaliser dans l'HC polygénique. Il doit être poursuivi pendant au moins 6 mois avant d'évaluer son effet et d'envisager un éventuel traitement médicamenteux.

6.7.2 Prise en charge médicamenteuse [183]

Un traitement médicamenteux doit être envisagé sur la base d'un avis spécialisé dans certaines formes primaires sévères d'HC (essentiellement les formes monogéniques).

Il est donc indiqué chez les enfants présentant une HC monogénique lorsque le LDLcholestérol persiste au-dessus de 190 mg/dL, après une durée d'au moins 6 mois de mesures hygiéno-diététiques. Ce dernier seuil peut être abaissé à 160 mg/dL s'il existe d'autres facteurs de risque (hypertension, obésité, tabagisme passif ou actif, diabète, HDLcholestérol bas, Lp(a) supérieure ou égale à 0,50 g/L). Un traitement médicamenteux peut être proposé dès l'âge de 8 ans.

Un traitement plus précoce peut être indiqué dans les formes graves ou en cas d'antécédents familiaux importants de maladies cardiovasculaires.

Les deux classes thérapeutiques recommandées chez l'enfant, à quelques exceptions, sont les statines et les résines. Toutes les études les concernant ont été réalisées chez des enfants après les recommandations diététiques.

- **Les statines :**

De nombreuses méta-analyses pédiatriques ont été publiées. La méta-analyse d'Arambepola et al. Concernait exclusivement les enfants atteints d'HF et comprenait 11 études, dont 8 étaient randomisées en groupes parallèles. Au total, 947 enfants âgés de 8 à 18 ans ont été inclus.

Le pourcentage moyen de diminution du cholestérol LDL était de 32 % ($p < 0,0001$). Parallèlement, la diminution des triglycérides plasmatiques n'était pas significative et l'augmentation significative mais modeste du cholestérol HDL était de 3,4 %.

La tolérance globale des statines était excellente, sans différence entre les études (avec des statines différentes) par rapport aux groupes placebo. Une autre méta-analyse a été réalisée par Avis HJ et al. La principale différence avec la précédente est l'inclusion uniquement d'essais randomisés en double aveugle avec comparaison au placebo.

Lorsque l'âge et le taux de LDL-cholestérol imposent un traitement médicamenteux, il est actuellement recommandé de choisir en première intention une statine dont l'efficacité et la tolérance ont été étudiées chez l'enfant. La dose efficace la plus faible doit être administrée lors de la première prescription.

Des études récentes ont justifié l'autorisation de mise sur le marché de trois statines, la pravastatine 10 et 20 mg, l'atorvastatine 10 mg et la rosuvastatine 5 mg.

- **Les résines :**

Le recours à une résine est justifié en cas d'intolérance aux statines.

Une étude a analysé l'impact de la prise quotidienne de deux sachets de colestyramine (8 grammes) chez des enfants atteints d'HF hétérozygote. Une diminution du cholestérol LDL a été observée (-16,9% à -18,6%). Sur les 72 enfants inclus, 21 ont arrêté le traitement en raison du goût désagréable du médicament.

6.8 Le pharmacien et hypercholestérolémie

Le pharmacien a toujours été le gardien des poisons, mais sa fonction a largement évolué au cours de l'histoire afin de répondre aux besoins et aux exigences de la population. il

a acquis progressivement l'art de la préparation à partir de molécules chimiques. Ce qui a conduit à une industrialisation à grande échelle de l'industrie du médicament et à une orientation des pharmaciens vers une dispensation de plus en plus qualitative des spécialités pharmaceutiques. Grâce aux nouvelles missions qui lui ont été accordées ces dernières années, le pharmacien d'officine est actuellement de plus en plus impliqué dans le système de santé. Le pharmacien d'officine a un rôle qui va bien au-delà de la simple vente de médicaments. Il est un professionnel de santé de proximité qui joue un rôle clé dans le processus de soins, notamment dans la prévention primaire et dans les maladies chroniques qui exigent un suivi spécifique. En raison de sa proximité et de sa disponibilité vis-à-vis des patients, le pharmacien est le premier professionnel de santé à être consulté en cas de maladie ou d'apparition de tout symptôme, ce qui en fait l'interlocuteur privilégié du système de santé et une voie d'accès à ce système. Le pharmacien délivre les médicaments prescrits, informe les patients sur le bon usage des différents médicaments et sur la survenue éventuelle d'effets secondaires. Afin d'améliorer l'observance du traitement par le patient, le pharmacien s'assure également que les médicaments sont correctement stockés, transportés et pris de manière appropriée. Le pharmacien est particulièrement bien placé pour participer à l'autosurveillance de la maladie et de son traitement, ainsi qu'à l'apprentissage des techniques de prise de médicaments. Le pharmacien exerce également un rôle d'information du patient sur sa pathologie, en lui fournissant des explications physiologiques afin qu'il puisse mieux comprendre sa maladie, car un patient conscient de son état pathologique peut être en mesure de modifier son comportement et d'atteindre des objectifs personnalisés qui améliorent sa qualité de vie. Il s'agit d'une démarche d'alliance thérapeutique dans laquelle le pharmacien, qui est souvent en contact avec le patient et sa famille, joue le rôle d'intermédiaire entre le patient et son praticien au sein d'une équipe multi-professionnelle, renforçant ainsi le message déjà délivré par les autres acteurs de santé rencontrés tout au long du parcours de soins du patient. Grâce à ses capacités d'écoute et de communication, le pharmacien représente un des éléments les plus importants du soutien social du patient et de son entourage dans les situations de rechute, de perte d'efficacité des thérapies, de démotivation ou de manque de confiance dans les propositions de soins. En raison de leur rôle dans la vigilance active et la prévention de la iatrogénie, les pharmaciens sont particulièrement qualifiés pour identifier les

fausses informations qui peuvent interrompre l'observance des patients. Les ordonnances des prescripteurs étant entre les mains du pharmacien, ce dernier peut vérifier que le patient a pris les rendez-vous nécessaires au suivi de sa maladie et qu'il s'y rend régulièrement. En étant à l'écoute des préoccupations quotidiennes des patients, le pharmacien joue également un rôle dans la détection de complications qui, si elles ne sont pas détectées, pourraient mettre la vie du patient en danger. [159].

Les interventions du PEC des maladies chroniques, réalisées par les pharmaciens, sont d'un intérêt particulier puisque 80% des traitements médicaux impliquent l'utilisation de prescriptions médicamenteuses, en outre, les pharmaciens sont parmi les professionnels de la santé les plus accessibles pour fournir des soins aux populations souffrant de maladies chroniques. Cependant, l'impact des soins dispensés par les pharmaciens n'est pas bien déterminées, car leurs interventions prennent de nombreuses formes et ont des conséquences variables sur les résultats.

Dans le but de résumer les preuves concernant les interventions dirigées par des pharmaciens et leur impact sur les résultats cliniques et la gestion des pathologies chroniques, en particulier la dyslipidémie, des études axées sur les résultats des maladies cardiovasculaires chez les patients dyslipidémiques après l'intervention d'un pharmacien ont été menées. Les résultats de ces études ont montré l'évolution des taux de CT, de LDL, de HDL et de TG ainsi que l'observance du traitement et le score de risque cardiovasculaire. Parmi ces études réalisées, L'étude de Blalock comprenait quatre analyses évaluant les résultats pertinents de la régulation des lipides et un article qui démontrait spécifiquement une élévation du taux de HDL et une baisse du taux de LDL après des interventions de pharmaciens. Les études Armor et Chiazor comprennent toutes deux une analyse qui fait état d'une réduction moyenne de 30,5 mmol/L du taux de CT des patients après l'intervention du pharmacien. [202]

En conclusion, ces études montrent que les pharmaciens participent aux services de gestion des maladies chroniques, ce qui peut améliorer les résultats des patients souffrant de maladies chroniques telles que la dyslipidémie et réduire le risque de maladies cardiovasculaires.

Cela a des effets importants sur l'élargissement du rôle des prestataires de services pharmaceutiques et sur la création de nouvelles politiques pour soutenir et encourager leur rôle. Alors que le parcours de soins de santé évolue vers un cadre fondé sur la valeur, ces recherches indiquent que les pharmaciens ont le potentiel de contribuer, de façon significative, à la prestation de soins de santé de grande importance. [203]

Les recommandations diététiques en pratique :

Étant souvent en contact avec les patients, le pharmacien a un rôle primordial à jouer pour les sensibiliser à l'importance d'une alimentation équilibrée dans l'amélioration de leur qualité de vie, en leur donnant des conseils pratiques sur les habitudes alimentaires à adopter, tout en mettant l'accent sur les aliments à éviter, à limiter et à favoriser. [180]

Tableau 24 : Les aliments à éviter [180]

Pour le cholestérol	Pour les triglycérides
Aliments à éviter : – les fritures et toutes les graisses cuites en général ; – l'huile de palme ; – les charcuteries sauf le jambon découenné-dégraissé ; – les pâtisseries à base de beurre, de crème au beurre et/ou d'œuf ; – les viandes grasses telles que la viande de mouton ou d'agneau, les morceaux gras du bœuf, du veau et du porc (comme les morceaux proches des côtes) ; – les « amuse-gueules », biscuits apéritifs, chips... ; – les abats.	Aliments à éviter : – les boissons peu ou fortement alcoolisées : même en petite quantité ; – les boissons sucrées (soda, sirop...) : il est possible de consommer des sodas lights et des sirops sans sucre si vous en ressentez le besoin ; – le sucre de table et les produits sucrés sous toutes leurs formes : miel, confiture, glace, pâtisserie, fruits secs, fruits confits, chocolat, biscuits fourrés, les céréales sucrées pour petit-déjeuner...

Tableau 25 : Les aliments à limiter [180]

Pour le cholestérol	Pour les triglycérides
Aliments à limiter car riches en cholestérol : – le beurre : 10 g cru par jour ; – les œufs : 2 par semaine maximum ; – le foie : 1 fois par mois maximum ; – le fromage : 1 part de 30 g (jusqu'à 45 % matière grasse) par jour ; – tout aliment contenant de fortes quantités d'huile de palme (viennoiseries industrielles, produits panés, frites surgelées...).	Aliments à limiter : – les fruits : quelles que soient leurs formes de consommation : frais, en compote, à raison de 2 à 3 maximum par jour ; – le pain et les féculents (riz, pâtes, semoule, pommes de terre...).

Tableau 26 : Les aliments à privilégier [180]

Pour le cholestérol	Pour les triglycérides
Aliments à privilégier : – le poisson : à consommer au moins 3 fois par semaine dont, au moins, 1 fois du poisson gras (maquereau, sardines, saumon...). Les poissons gras sont riches en oméga 3 ; – les huiles riches en acides gras mono-insaturés (huile d'olive) ou en acides gras polyinsaturés (noix, colza...) ; – certains fruits oléagineux : noix, noisettes, amandes. Elles sont riches en phytostérol. Cependant, ils sont à limiter en cas de surpoids car ils sont très caloriques ; – les légumes et les fruits : pour leurs teneurs en fibres qui favorisent la diminution du cholestérol sanguin et leurs antioxydants qui ont un rôle protecteur du système cardiovasculaire ; – les légumes secs pour leurs richesses en fibres ; – les margarines enrichies en phytostérol et en oméga 3 ; – la graisse d'oie : elle est riche en acides gras mono et polyinsaturés. À consommer en petite quantité en raison de sa valeur énergétique élevée ; – varier les graisses d'assaisonnement ; – privilégier les viandes maigres.	Aliments à privilégier : – les légumes verts : grâce aux fibres qu'ils apportent, ils permettent de réduire la vitesse d'absorption des aliments glucidiques pris au cours d'un repas et, ainsi, de réduire le stockage des triglycérides ; – de même que pour le cholestérol : privilégier le poisson (surtout gras), varier les graisses d'assaisonnement, et préférer les viandes maigres favoriseront une diminution plus rapide du taux de triglycérides. Cas particulier : l'hypertriglycémie sévère Elle se caractérise par un taux de triglycérides supérieur ou égal à 5 g/l avec risque important de pancréatite aiguë. Une alimentation très restrictive en graisses (sans graisses de rajout) et sans aucun produit sucré, ni boisson sucrée et/ou alcoolisée sur 48 à 72 heures permettra de faire baisser rapidement ce taux dans des normes moins critiques.

Le pharmacien doit insister sur le fait que d'être sous traitement hypolipémiant ne constitue en aucun cas une dispense de régime, il doit aussi encourager les patients à pratiquer une activité physique, essayer de les persuader d'arrêter de fumer, ainsi que les inciter à respecter les différentes règles suivantes : [180]

- ✓ manger équilibré
- ✓ contrôler les graisses, en particulier animales, car elles sont riches en cholestérol
- ✓ éviter les aliments sucrés et les boissons alcoolisées
- ✓ favoriser la consommation de certains aliments comme les fruits, les légumes et les produits céréaliers
- ✓ faire 3 repas par jour et éviter les grignotages
- ✓ ne pas sauter de repas
- ✓ contrôler les apports de sel
- ✓ boire au moins 1 litre d'eau par jour
- ✓ faire une activité physique régulière (marche, vélo...)
- ✓ surveiller son poids



Conclusion



Le terme d'hypercholestérolémie désigne les dyslipidémies avec augmentation du taux de cholestérolcirculant. Il s'agit de la dyslipidémie la plus fréquente et qui est associée à une augmentation du risque desurvenue d'une maladie cardio-vasculaire athéromateuse

La prise en charge doit être personnalisée et adaptée au risque cardiovasculaire du patient

Les recommandations alimentaires ont pour objectif de normaliser les taux de cholestérol et de triglycérides sanguins, diminuer le risque de maladies cardiovasculaires et favoriser la perte de poids quand celle-ci s'avère nécessaire. La survenue de maladies cardiovasculaires est fortement corrélée à une alimentation déséquilibrée

Vu qu'il est souvent en contact avec les patients, le pharmacien d'officine a un rôle essentiel dans leur sensibilisation à l'importance d'une alimentation équilibrée sur l'amélioration de leur qualité de vie, en leur apportant des conseils pratiques quant aux habitudes alimentaires à adopter, tout en mettant l'accent sur les aliments à éviter, à limiter et ceux à privilégier



Résumés



Résumé

Titre : Les hypercholestérolémies : Traitements médicamenteux et non médicamenteux

Auteur : NACHIT imad

Rapporteur : Pr. TELLAL saida

Mots clés : Le cholestérol – athérosclérose – l’exploration d’anomalies lipidiques - Prise en charge - Le pharmacien

Les lipides sont essentiels au fonctionnement de l'organisme, mais leur excès lui est néfaste. Les principales dyslipidémies sont liées à une élévation du taux de triglycérides et/ou cholestérol. Les hypercholestérolémies constituent un véritable problème de santé dans le monde et sont l'un des facteurs de risque cardiovasculaire ischémique et l'une des premières causes de morbidité dans le monde. En effet, les sujets hypercholestérolémiques sont les plus exposés au développement de l'athérosclérose, source de complications cliniques graves : accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, maladie coronarienne. La publication récente des recommandations de la Société européenne d'athérosclérose et de la Fédération européenne de chimie clinique et de la Haute Autorité de santé a actualisé les objectifs du bilan lipidique en routine, le premier étant de déterminer la lipoprotéine de basse densité avec la meilleure précision possible. Le résultat doit être retourné avec un commentaire du biologiste médical à destination du prescripteur et du patient.

Le traitement de l'hypercholestérolémie s'inscrit dans un programme de prévention qui consiste à éliminer les facteurs athérogènes environnementaux tels que le tabagisme, le surpoids et la sédentarité. Il repose en premier lieu sur des mesures hygiéno-diététiques, dont la mise en place d'un régime alimentaire adapté à chaque patient, ainsi que sur la pratique régulière d'une activité physique. Si les mesures diététiques ne sont pas suffisantes pour atteindre les objectifs lipidiques, des médicaments sont ajoutés.

Le pharmacien clinique a un rôle clé à jouer dans le processus de soins, vu qu'il est souvent le seul professionnel de santé à proximité. D'une part, il doit permettre la standardisation du discours médical, notamment dans le contexte actuel de controverse et de débat concernant l'utilisation des médicaments hypocholestérolémiants. D'autre part, il permet de dépister les problèmes iatrogènes, les interactions médicamenteuses ou l'observance, principal défi des maladies chroniques.

Abstract

Title : Hypercholesterolemia: Drug and non-drug treatments .

Author : NACHIT imad

Thesis director : TELLAL saida

Keywords : Cholesterol - Atherosclerosis - exploration of lipid anomalies -The management of Hypercholesterolemia - The Pharmacist.

Lipids are essential to the functioning of the body, but their excess is harmful. The main dyslipidemias are linked to an increase in the level of triglycerides and/or cholesterol. Hypercholesterolemia is a real health problem in the world and is one of the risk factors for ischemic cardiovascular disease. One of the leading causes of morbidity and mortality in the world. Indeed, hypercholesterolemic subjects are the patients most exposed to the development of atherosclerosis, a source of serious clinical complications: ischemic stroke, obliterative arteriopathy of the lower limbs, coronary disease.

The recent publication of the recommendations of the European Atherosclerosis Society and the European Federation of Clinical Chemistry and the High Authority for Health has updated the objectives of routine lipid testing, the first being to determine low density lipoprotein with the best possible accuracy. The result should be returned with a comment from the medical biologist to the prescriber and the patient.

The treatment of hypercholesterolemia is part of a prevention program that consists of eliminating environmental atherogenic factors such as smoking, excess weight and sedentary lifestyle. It is based primarily on hygienic and dietary measures, including the establishment of a diet adapted to each patient, as well as regular physical activity. If dietary measures are not sufficient to reach the lipid objectives, medication is added.

The clinical pharmacist has a key role to play in the care process, as he or she is often the only health care professional in proximity. On the one hand, he or she must allow for the standardization of medical discourse, particularly in our current context of controversy and debate concerning the use of cholesterol-lowering drugs. On the other hand, it allows the detection of iatrogenic problems, drug interactions or compliance, the main challenge of chronic diseases.

ملخص

العنوان: ارتفاع الكوليسترول: العلاجات الدوائية وغير الدوائية

المؤلف: نشيط عماد

المشرفة: استاذة سعيدة طلال

الكلمات الأساسية: الكوليسترول - تصلب الشرايين - استكشاف تشوهات الدهون - رعاية - الصيدلاني

الدهون ضرورية لعمل الجسم ، لكن فائضها يضر به. ترتبط عسر شحميات الدم الرئيسي بزيادة مستوى الدهون الثلاثية و / أو الكوليسترول

فرط كوليسترول الدم هو مشكلة صحية حقيقية في العالم وهو أحد عوامل خطر نقص تروية القلب والأوعية الدموية. أحد الأسباب الرئيسية للمراضة والوفيات في العالم

وبالفعل ، فإن الأشخاص الذين يعانون من فرط كوليسترول الدم هم أكثر المرضى عرضة لتطور تصلب الشرايين ، وهو مصدر لمضاعفات سريرية خطيرة: السكتة الدماغية ، واعتلال الشرايين المسد للأطراف السفلية ، وأمراض الشريان التاجي.

أدى النشر الأخير لتوصيات الجمعية الأوروبية لتصلب الشرايين والاتحاد الأوروبي للكيمياء السريرية والهيئة العليا للصحة إلى تحديث أهداف التقييم الروتيني للدهون ، أولها تحديد البروتين الدهني منخفض الكثافة بأفضل دقة ممكنة. يجب إرجاع النتيجة مع تعليق من عالم الأحياء الطبي للواصف والمريض.

يُعد علاج فرط كوليسترول الدم جزءًا من برنامج وقائي يتكون من القضاء على العوامل البيئية المسببة لتصلب الشرايين مثل التدخين والوزن الزائد ونمط الحياة الذي يتسم بقلة الحركة. يعتمد بشكل أساسي على التدابير الصحية والغذائية ، بما في ذلك إنشاء نظام غذائي يتناسب مع كل مريض ، فضلاً عن النشاط البدني المنتظم. إذا كانت التدابير الغذائية غير كافية للوصول إلى أهداف الدهون ، تتم إضافة الدواء.

يلعب الصيدلي السريري دورًا رئيسيًا في عملية الرعاية ، لأنه غالبًا ما يكون هو أو هي أخصائي الرعاية الصحية الوحيد على مقربة. من ناحية ، يجب أن يسمح بتوحيد الخطاب الطبي ، لا سيما في سياقنا الحالي للجدل والنقاش بشأن استخدام الأدوية الخافضة للكوليسترول. من ناحية أخرى ، فإنه يسمح باكتشاف مشاكل علاجي المنشأ ، والتفاعلات الدوائية أو الامتثال ، وهو التحدي الرئيسي للأمراض المزمنة.



Références bibliographiques



- [1] Schlienger, J-L. "L'édifiante histoire du cholestérol: de la pierre de fiel au récepteur aux LDL: The edifying cholesterol story: From 'gall stone' to the LDL receptor." *Médecine des maladies Métaboliques* 6.1 (2012): 97-103.
- [2] « OMS | Maladies cardiovasculaires », WHO. [En ligne]. Disponible sur: http://www.who.int/entity/cardiovascular_diseases/fr/index.html. [Consulté le: 05-mai2018]
- [3] <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Cholesterol.html>
- [4] SERGE, W. et PIERRE, M. Toute la biochimie. *Dunod, Paris*, 2004, vol. 466, p. 86-p339.
- [5] D-W. Martin, Jr. Peter, A. Mayes. V-W. Rodwell. Métabolisme des lipides. Précis de Biochimie de Harper. Les presses de l'université Laval, 1998, éditions Eska. p271-p272
- [6] MOUSSARD, Christian. *La biochimie.: médecine, pharmacie, sciences. Biochimie structurale et métabolique*. De Boeck université, 1999.
- [7] Lustenberger, P., and J. André. "Le métabolisme du cholestérol et des stéroïdes." *Biochimie* (2006): p322.
- [8] Serge, W., and M. Pierre. "Toute la biochimie." *Dunod, Paris* 466 (2004): 86-p339.
- [9] J. M.A. Lobaccaro, J.J. Repa, T.T. Lu, F. Caira, J. Henry-Berger. Régulation du métabolisme des lipides par les récepteurs nucléaires orphelins. 2001, Elsevier Masson SAS.
- [10] GUILLOTON, Michel. Mini manuel de Biochimie. 2013.
- [11] T. Gautier, D. Masson, L. Lagrost. Métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez l'homme. 2010 Elsevier Masson SAS. p2-p3
- [12] <https://mystidia.com/resume-bournisa-amira-2015-2016/>
- [13] QUENTIN, Françoise, GALLET, Paul-François, GUILLOTON, Michel, et al. *Maxi fiches-Biochimie-2e éd.: en 84 fiches*. Dunod, 2015.

- [14] WÉMEAU, J. L., SCHLIENGER, J., et VIALETTES, B. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition, 2014.
- [15] Carbonneil C et Benedittini D. Haute Autorité de Santé - Place des dosages desapolipoprotéines A1 et B dans le bilan lipidique. Rapport d'évaluation technologique.2008 : 106
- [16] Gautier, T.; Masson, D.; Lagrost, L. (2010). *Métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez l'homme*. EMC - Endocrinologie - Nutrition, 7(2), 1–16. doi:10.1016/s1155-1941(10)51260-5
- [17] DALLONGEVILLE J, Le métabolisme des lipoprotéines, Cahier Nutrition Diététique, 41,1,2006, p. 55-60
- [18] GAUTIER T, MASSON D, LAGROST L, Métabolisme des lipoprotéines de haute densité (HDL), Archives of Cardiovascular Diseases Supplements 3, 2011, p. 267-272
- [19] Giral P et P Moulin, Livre Médecine des maladies métaboliques. Les aliments fonctionnels. Les phytostérols: quelle utilisation en clinique pour abaisse le LDLcholestérol ? Septembre 2008 vol2 n°4, p373. Article consulté sur le site <http://www.em-premium.com.doc-distant.univlille2.fr/article/184305/resultatrecherche/11>
- [20] MURRAY et al, Biochimie de Harper, 5ème edition, De Boeck, Bruxelles 2013, p. 152-153
- [21] <https://medipedia.be/fr/exces-de-cholesterol/risques/les-causes-de-lexcès-de-cholesterol>
- [22] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000140791930398X?via%3Dihub>
- [23] Expert OOREKA. Cholestérol : un risque très fréquent en France. Risque cholestérol : qui est concerné ? Introduction. Le guide du cholestérol.

- [24] Dr Cooreman Michelle. Les causes de l'excès de cholestérol. Medipedia; l'encyclopédie des maladies. Issu su website: <http://fr.medipedia.be/exces-decholesterol/risques/les-causes-de-lexces-de-cholesterol>. [Page consultée Novembre 2015]
- [25] Dagman Marie. Cholestérol, le parcours de soins, publié le 18 février 2015 modifié
- [26] Quent Magali. dix questions sur le cholestérol. Le 03 août 2015 issu du site web: www.notretemps.com/sante/dietetique [Consulté le 21 Octobre 2016]
- [27] Campbell P.N. et A.D.Smith. Biochimie illustrée (CAM). Sciences fondamentales. QU 4CAM
- [28] <https://www.medical-actu.com/arc-corneen/>
- [29] <https://www.diabetologie-pratique.com/journal/article/0035715-hypercholesterolemie-familiale-maladie-genetique-meconnue-risque-coronaire>
- [30] FRE[34] DENRICH, A. Dyslipidémies secondaires. *EMC, Endocrinologie-Nutrition*, 2010, vol. 7, no 2, p. 1-9.
- [31] T. Weinbrenner, M. Züger, GE. Jacoby, S. Herpertz, R. Liedtke, T. Sudhop, et al. Lipoprotein metabolism in patients with anorexia nervosa: a case- control study investigating the mechanisms leading to hypercholesterolemia. *Br J Nutr*, 2004
- [32] https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana_lipidique01.htm
- [33] Expert OOREKA. La pilule : un facteur d'augmentation du cholestérol. Cholestérol et pilule. Dossier facteurs de risque. Le guide du cholestérol
- [34] Paul, Jean-Louis, and Bruno Baudin. "Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces." *Revue francophone des laboratoires* 2009.409 (2009): 41-50.
- [35] <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2649727-plaque-d-atherome-definition-causes-formation-traitement-schema/>

- [36] Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardiovasculaires/Lespathologies-cardio-vasculaires/latherosclerose>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [37] J-L. Paul, B. Baudin. Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. Revue francophone des laboratoires. N°409. 2009, Elsevier Masson SAS. p41-p45
- [38] « FEDECARDIO | L'accident vasculaire cérébral (AVC) », <https://www.fedecardio.org>. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardiovasculaires/laccident-vasculaire-cerebral-avc>. [Consulté le: 05-mai-2018].
- [39] <https://www.inserm.fr/dossier/accident-vasculaire-cerebral-avc/>
- [40] Haute Autorité De Santé. Principale dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Février, 2017.
- [41] Beliard, S., Bonnet, F., Bouhanick, B., Bruckert, E., Cariou, B., Charriere, S., ... & Verges, B. (2016). Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. *Diabetes and Metabolism*, 42(6), 398-408
- [42] British Columbia. Cardiovascular disease. Primary prevention. Vancouver: British Columbia; 2014. <http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bcguidelines/cvd.pdf>
- [43] CATAPANO, Alberico L., GRAHAM, Ian, DE BACKER, Guy, *et al.* 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *European heart journal*, 2016, vol. 37, no 39, p. 2999-3058.
- [44] AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ, *et al.* Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. *Saint-Denis: AFSSAPS*, 2005.
- [45] BERTHÉLÉMY, Stéphane. Le bilan lipidique. *Actualites pharmaceutiques*, 2014, vol. 53, no 534, p. 59-61.

- [46] BONNEFONT-ROUSSELOT, D. Le bilan lipidique en 2016. *Feuillets de Biologie*, 2016, vol. 330, p. 39-52.
- [47] TSUANG, Wayne, NAVANEETHAN, Udayakumar, RUIZ, Luis, *et al.* Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 2009, vol. 104, no 4, p. 984-991
- [48] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19293788/>
- [49] ASSION, Bénédict Gabriel Efoé. *Détermination du profil lipidique chez les gestantes reçues au Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant Lagune (CHU-MEL)*. EPAC/UAC, 2018.
- [50] Srisawasdi, Pornpen, Martin H. Kroll, and Porntip H. Lolekha. "Advantages and disadvantages of serum cholesterol determination by the kinetic vs the end point method." *American journal of clinical pathology* 127.6 (2007): 906-918.
- [51] (BACKES, James M., DAYSPRING, Thomas, et MORIARTY, Patrick M. Pseudohypertriglyceridemia-verifying the hypertriglyceridemic patient. *Journal of Clinical Lipidology*, 2013, vol. 7, no 2, p. 182-183.)
- [52] L. Duvillard. Le point sur les différentes méthodes pour déterminer le cholestérolLDL. 2011, Elsevier Masson SAS
- [53] Combis, M. S. (2015). Exploration des lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines en pratique courante
- [54] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1957255719300409>
- [55] Bittar, R., Pierrat, G., Koujah, N., Poignon, C., Cherfils, C., Fesel-Fouquier, V., ... & Bonnefont-Rousselot, D. (2020, February). Electrophoresis of serum lipoproteins (lipoproteinogram) with the Hydragel Lipo+ Lp (a)®(Sebia) kit: evaluation of Fat Red 7B staining. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 78, No. 1, pp. 17-26).
- [56] COUDERC, Rémy, ANTAR, Marianne, BONNEFONT-ROUSSELOT, Dominique, *et al.* Le bilan lipidique en 2017. In : *Annales de biologie clinique*. 2017. p. 646-652.

- [57] Descamps, O., Rietzschel, E., Langlois, M., Radermecker, R., SCHEEN, A., Ducobu, J., & Hermans, A. (2014). Qu'apportent les nouvelles recommandations américaines à propos de la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire? Comparaison avec les recommandations européennes et belges. *Louvain médical*, 133(1
- [58] <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/endocrinologie/dyslipidemies.asp>
- [59] https://www.memoireonline.com/11/13/7948/m_Pharmacocinetique-des-probiotiques-d-origine-humaine15.html
- [60] KREMPF, M. Hypercholestérolémies pures. 2011.
- [61] <file:///C:/Users/JAMAL/Desktop/IMAD/hypp/10.1016@S0992-59452030063-5.pdf>
- [62] <file:///C:/Users/JAMAL/Desktop/IMAD/hypp/10.1016@S0992-59452030063-5.pdf>
- [63] Cugnet-Anceau, C., S. Bernanrd, and P. Moulin. "Hyperlipidémies mixtes." (2011).Elsevier Masson SAS
- [64] <https://www.cours-pharmacie.com/biologie-cellulaire/les-membranes-cellulaires.html>
- [65] <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/chitosane.html>
- [66] <https://storage.googleapis.com/doctonat-bucket/2019/11/f8d9f445-crevette-chitosan.jpg>
- [67] ALLAERT, François-André. Intérêt des compléments alimentaires dans les hyperlipidémies. *Actualités Pharmaceutiques*, 2016, vol. 55, no 554, p. 46-49.
- [68] <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1739> EFSA Journal 2010;8(10):1739
- [69] https://fr.made-in-china.com/co_angli888/product_Hydroxypropyl-Methylcellulose-HPMC-Hemc-Rdp-for-Dry-Mix-Mortar-Production-Line_ehynyeouy.htm

- [70] <https://www.espacecorps-espritforme.fr/l-hydroxypropyl-methylcellulose-reduirait-la-graisse-corporelle-mais-augmenterait-la-croissance-musculaire/14281>
- [71] <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/phosphatidylcholine-lecithine.html> [Consulté le 18 avril 2016]
- [72] <https://www.laboratoire-lescuyer.com/nos-actifs/choline>
- [73] Pierre Lefrançois, Françoise Ruby et al. Policosanol. Passeport Santé. Août 2009
- [74] SPILLER, Gene A. et SPILLER, Monica. *Tout savoir sur les fibres*. Les Éditions le mieux-être, 2007.
- [75] https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_3_ps
- [76] AIM-HIGH INVESTIGATORS. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *New England Journal of Medicine*, 2011, vol. 365, no 24, p. 2255-2267.
- [77] Jacolot B. et B. Campillo. Nutrition humaine. Connaissance et pratique, Masson. QU 145 JAC.
- [78] Spiller Monica et al. Tout sur les fibres. Les fibres, les maladies du cœur et le cholestérol. Edition Le mieux être, 2007, p94-95.
- [79] Le guide du cholestérol. Revue télécharger sur le site ooreka.fr [Consulté le 27 décembre 2016]
- [80] DE SANTÉ, Haute Autorité. Principales dyslipidémies: stratégies de prise en charge. *Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé*, 2017. Haute Autorité De Santé. Principale dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Février, 2017.
- [81] HAS (Haute Autorité de Santé), Hypercholestérolémie pure et hyperlipidémie mixte : prise en charge – En vue d’une fiche mémo, juin 2015, p. 1-19
- [82] VERGÈS, B. Prise en charge des dyslipidémies: quelles nouvelles recommandations. *Arch Mal Coeur Vaiss Prat*, 2017, vol. 261, p. 3-8.

- [83] <https://www.pressesante.com/voci-le-top-des-exercices-physiques-a-faire-pour-faire-baisser-son-cholesterol/>
- [84] DE SANTÉ, Haute Autorité. Efficacité et efficience des hypolipémiants: une analyse centrée sur les statines. *Juillet*, 2010.
- [85] ALLAERT, François-André. Intérêt des compléments alimentaires dans les hyperlipidémies. *Actualités Pharmaceutiques*, 2016, vol. 55, no 554, p. 46-49.
- [86] SCHLIENGER, Jean-Louis. *Diététique en pratique médicale courante*. Elsevier Masson, 2014.
- [87] <https://www.anses.fr/fr/content/aliments-enrichis-en-phytost%C3%A9rols-un-b%C3%A9n%C3%A9fice-global-sur-la-pr%C3%A9vention-des-maladies>
- [88] RAS, Rouyanne T., GELEIJNSE, Johanna M., et TRAUTWEIN, Elke A. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *British Journal of Nutrition*, 2014, vol. 112, no 2, p. 214-219
- [89] Fumeron, F., Bard, J. M., Vergès, B., Paillard, F., & Lecerf, J. M. (2015). Phytostérols: un point sur les recommandations de l'ANSES. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 50(4), 209-214.
- [90] <https://www.anses.fr/fr/content/aliments-enrichis-en-phytost%C3%A9rols-un-b%C3%A9n%C3%A9fice-global-sur-la-pr%C3%A9vention-des-maladies>
- [91] <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/action-des-phytosterols-sur-le-taux-de-cholesterol-et-les-maladies#chap2>
- [92] Frisinghelli, Anna, and Antonio Mafri. "Regression or reduction in progression of atherosclerosis, and avoidance of coronary events, with lovastatin in patients with or at high risk of cardiovascular disease." *Clinical drug investigation* 27.9 (2007): 591-604.
- [93] ALLAERT, François-André. Intérêt des compléments alimentaires dans les hyperlipidémies. *Actualités Pharmaceutiques*, 2016, vol. 55, no 554, p. 46-49.

- [94] Spiller Monica et al. Tout sur les fibres. Les fibres, les maladies du cœur et le cholestérol. Edition Le mieux être, 2007, p94-95.
- [95] https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=rhubarbe_nu
- [96] Truswell AS. Cereal grains and coronary heart disease. Eur J Clin Nutr. 2002;56:1-14
- [97] <https://www.santemagazine.fr/medecines-alternatives/approches-naturelles/phytotherapie/le-psyllium-benefique-sur-la-constipation-la-digestion-le-cholesterol-334330>
- [98] Eur J Clin Nutr. 2009. Time- and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild-to-moderate hypercholesterolemia: a meta-analysis of controlled clinical trials. Jul;63(7):821-7. doi: 10.1038/ejcn.2008.49. Epub 2008 Nov 5. Issu du <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18985059> [Consulté le 30 août 2016]
- [99] https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=psyllium_ps
- [100] <https://www.femmeactuelle.fr/sante/alimentation-equilibree/quels-sont-les-bienfaits-du-konjac-2094212>
- [101] https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=glucomannane_ps
- [102] <https://lifestyle-fr.cosmetius.com/pitanie/prochie-produkty/guarovaya-kamed-e412-vliyanie-na-organizm-i-primenenie.html>
- [103] <https://m.20-bal.com/law/6654/index.html?page=27>
- [104] Ried et Fakler P. Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials, Maturitas. 2011 Apr;68(4), p 299-310

- [105] Le guide du cholestérol. Revue télécharger sur le site ooreka.fr [Consulté le 27 décembre 2016]
- [106] Ried et Fakler P. Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials, *Maturitas*. 2011 Apr;68(4), p 299-310. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21163596>
- [107] <http://www.afriquefemme.com/fr/cuisine/l-equilibre-dans-mon-assiette/10037-voici-10-raisons-etonnantes-de-manger-de-la-papaye>
- [108] <http://www.oemglass.net/1DOV5O2Q5/>
- [109] <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/nopal-opuntia-ficus-indica.html#Zv7ic7krs2fMxtbV.99>
- [110] FARNIER, M. Histoire des statines. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2013, vol. 7, no 5, p. 407-412.
- [111] Pharand, C., D. Williamson, and M. Rave. "Pharmacie clinique et thérapeutique." (2008).
- [112] Haute Autorité De Santé. Principale dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Février, 2017
- [113] <http://WWW.medicament.ma>
- [114] La prescription des statines en pratiqueGuidance on prescribing statinsSophie Béliard*, René ValéroService de nutrition, maladies métaboliques et endocrinologie, Inserm, INRAE, C2VN, CHU La-Conception, Université Aix Marseille, APHM, 147, boulevardBaille, 13005 Marseille, France
- [115] <HTTPS://WWW.SCIENCEDIRECT.COM/SCIENCE/ARTICLE/ABS/PII/S1279796012001027?VIA%3DIHUB>
- [116] <https://www.em-consulte.com/article/260243/traitements-des-dyslipidemies-moyens-pharmacologiq>

- [117] F. Gimenez, M. Brazier, J. Calop. Pharmacie clinique et thérapeutique. Masson, Paris, 2002. P271-p427.
- [118] <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-lipides-atherome/hypolipemiants/>
- [119] De Santé, Haute Autorité. "Principales dyslipidémies: stratégies de prise en charge." *Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé* (2017).
- [120] ADHAM, Salma, MIRANDA, S., DOUCET, J., *et al.* Statines en prévention primaire des événements cardiovasculaires. *La Revue de médecine interne*, 2018, vol. 39, no 1, p. 42-49
- [121] ADHAM, Salma, MIRANDA, S., DOUCET, J., *et al.* Statines en prévention primaire des événements cardiovasculaires. *La Revue de médecine interne*, 2018, vol. 39, no 1, p. 42-49
- [122] RETORNAZ, F., BELIARD, S., GREMEAUX, E., *et al.* Statine et pathologies cardiovasculaires après 75 ans. *La Revue de Médecine Interne*, 2016, vol. 37, no 9, p. 625-631.
- [123] DE SANTÉ, Haute Autorité. Efficacité et efficience des hypolipémiants: une analyse centrée sur les statines. *Juillet*, 2010.
- [124] MICHAUX, Emmanuelle. L'hypercholestérolémie familiale et sa prise en charge. 2018.
- [125] CHAZERAIN, P., HAVEM, G., BEST, C., *et al.* Trois cas de tendinopathie induite par une statine. *REVUE DE MEDECINE INTERNE*, 2000, vol. 21, no 2, p. 268s-268s.
- [126] ANDRÉJAK, Michel, GRAS, Valérie, MASSY, Ziad A., *et al.* Effets indésirables des statines. *Thérapies*, 2003, vol. 58, no 1, p. 77-83.
- [127] BRUCKERT, E., GIRAL, P., HESHMATI, H. M., *et al.* Men treated with hypolipidaemic drugs complain more frequently of erectile dysfunction. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 1996, vol. 21, no 2, p. 89-94.

- [128] M. Fanier. Traitements des dyslipidémies : moyens pharmacologiques. Indications et recommandations thérapeutiques. 2010, Elsevier Masson SAS. p1-p11.
- [130] F. Gimenez, M. Brazier, J. Calop. Pharmacie clinique et thérapeutique. Masson, Paris, 2002. P271-p427
- [131] STAELS, Bart, DALLONGEVILLE, Jean, AUWERX, Johan, *et al.* Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*, 1998, vol. 98, no 19, p. 2088-2093.
- [132] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/fibrates>
- [133] <https://www.em-consulte.com/article/260243/traitements-des-dyslipidemies-moyens-pharmacologiq>
- [134] <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Cholestyramine>
- [135] C. Pharand, D. Williamson, M. Rave. Pharmacie clinique et thérapeutique. 2008, Elsevier Masson SAS. p447
- [136] <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/%C3%89z%C3%A9timibe>
- [137] GARCIA-CALVO, Margarita, LISNOCK, JeanMarie, BULL, Herbert G., *et al.* The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proceedings of the National Academy of sciences*, 2005, vol. 102, no 23, p. 8132-8137.
- [138] Ge, L., Wang, J., Qi, W., Miao, H. H., Cao, J., Qu, Y. X., ... & Song, B. L. (2008). The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1. *Cell metabolism*, 7(6), 508-519.
- [139] TREMBLAY, André J., LAMARCHE, Benoît, COHN, Jeffrey S., *et al.* Effect of ezetimibe on the in vivo kinetics of apoB-48 and apoB-100 in men with primary hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2006, vol. 26, no 5, p. 1101-1106.
- [140] TELFORD, Dawn E., SUTHERLAND, Brian G., EDWARDS, Jane Y., *et al.* The molecular mechanisms underlying the reduction of LDL apoB-100 by ezetimibe plus simvastatin. *Journal of lipid research*, 2007, vol. 48, no 3, p. 699-708.

- [141] M. Fanier. Traitements des dyslipidémies : moyens pharmacologiques. Indications et recommandations thérapeutiques. 2010, Elsevier Masson SAS. p1-p11.
- [142] <https://www.doctissimo.fr/principe-actif-11809-ACIDE-NICOTINIQUE.htm>
- [143] <https://www.laboratoriumdiscounter.nl/fr/acide-nicotinique-995-pour-la-biochimie.html>
- [144] KAMANNA, Vaijinath S., GANJI, Shobha H., et KASHYAP, Moti L. Recent advances in niacin and lipid metabolism. *Current opinion in lipidology*, 2013, vol. 24, no 3, p. 239-245
- [145] BODOR, E. T. et OFFERMANN, S. Nicotinic acid: an old drug with a promising future. *British journal of pharmacology*, 2008, vol. 153, no S1, p. S68-S75.
- [146] SANYAL, Sanjukta, KARAS, Richard H., et KUVIN, Jeffrey T. Present-day uses of niacin: effects on lipid and non-lipid parameters. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2007, vol. 8, no 11, p. 1711-1717.
- [147] <https://www.em-consulte.com/es/article/1350546/resume/les-nouveaux-hypocholesterolemians>
- [148] Wierzbicki, Anthony S., and Paul Grant. "Drugs for hypercholesterolaemia—from statins to pro-protein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibition." *Clinical Medicine* 16.4 (2016): 353.
- [149] Raal, F. J., Honarpour, N., Blom, D. J., Hovingh, G. K., Xu, F., Scott, R., ... & Tesla Investigators. (2015). Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 385(9965), 341-350.
- [150] <https://www.em-consulte.com/article/1356146/les-nouveaux-hypocholesterolemians>
- [151] EMA (European Medicines Agency), Repatha : EPAR Product Information, (Résumé des Caractéristiques du Produit), p 1-73

- [152] <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/11859-Cholesterol-un-nouveau-medicament-complete-l-arsenal>
- [153] KOREN, Michael J., SCOTT, Rob, KIM, Jae B., *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *The Lancet*, 2012, vol. 380, no 9858, p. 1995-2006
- [154] BLOM, Dirk J., HALA, Tomas, BOLOGNESE, Michael, *et al.* A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*, 2014, vol. 370, p. 1809-1819.
- [155] SABATINE, Marc S., GIUGLIANO, Robert P., WIVIOTT, Stephen D., *et al.* Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, 2015, vol. 372, no 16, p. 1500-1509.
- [156] Robinson, J. G., Nedergaard, B. S., Rogers, W. J., Fialkow, J., Neutel, J. M., Ramstad, D., ... & LAPLACE-2 Investigators. (2014). Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate-or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *Jama*, 311(18), 1870-1883.
- [157] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014067361461374X>
- [158] STROES, Erik, COLQUHOUN, David, SULLIVAN, David, *et al.* Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014, vol. 63, no 23, p. 2541-2548.
- [159] Olson, K. L., & Potts, L. A. (2006). *Role of the Pharmacist in the Management of Dyslipidemia*. *Journal of Pharmacy Practice*, 19(2), 95.
- [160] <http://www.allo-medecins.fr/actualite/medicaments/28072015,un-nouveau-traitement-qui-attaque-le-mauvais-cholesterol-bientot-sur-le-marche,978.html>

- [161] Stein, E. A., Gipe, D., Bergeron, J., Gaudet, D., Weiss, R., Dufour, R., ... & Pordy, R. (2012). Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*, 380(9836), 29-36.
- [162] LUNVEN, Catherine, PAEHLER, Tobias, LEWANCZYK, Pascale, *et al.* A randomized study of the relative bioavailability, pharmacodynamics, and safety of alirocumab, a fully human monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, after single subcutaneous administration at three different injection sites in healthy subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014, vol. 63, no 12S, p. A1377-A1377.
- [163] Kastelein, J. J., Ginsberg, H. N., Langslet, G., Hovingh, G. K., Ceska, R., Dufour, R., ... & Farnier, M. (2015). ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European heart journal*, 36(43), 2996-3003.
- [164] EMA (European Medicines Agency), Praluent : EPAR Product Information, (Résumé des Caractéristiques du Produit), p 1-69
- [165] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22463922/>
- [166] Moriarty P., Parhofer K., Babirak S., Cornier MA., Duell B., Hohenstein B. *et al.* (2016) Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis : the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J*.
- [167] <https://www.alamyimages.fr/la-diminution-du-cholesterol-lomitapide-molecule-pharmaceutique-utilise-dans-le-traitement-de-l-hypercholesterolemie-familiale-homozygote-formule-topologique-bleu-sur-fond-blanc-image248005910.html>
- [168] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370019305853>
- [169] [https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874\(15\)00450-X/fulltext#secsectitle0070](https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874(15)00450-X/fulltext#secsectitle0070)

- [170] <https://www.ijpsonline.com/abstract/role-of-cholesterinum-and-clofibrate-in-correcting-increased-lipid-levels-2083.html>
- [171] [https://www.notretemps.com/sante-bien-etre/medecines-douces/puis-je-stabiliser-mon-taux-de-cholesterol-avec-l-homeopathie-15408#:~:text=2%20granules%20par%20jour%2C%2015,le%20point%20avec%20le%20m%C3%A9decin.&text=Cholesterinum%209%20CH%3A%202%20granules,irritabilit%C3%A9%20et%20de%20l'agressivit%C3%A9. de "Mon homéopathie, guide pratique", éd Leduc. S \(2010\).](https://www.notretemps.com/sante-bien-etre/medecines-douces/puis-je-stabiliser-mon-taux-de-cholesterol-avec-l-homeopathie-15408#:~:text=2%20granules%20par%20jour%2C%2015,le%20point%20avec%20le%20m%C3%A9decin.&text=Cholesterinum%209%20CH%3A%202%20granules,irritabilit%C3%A9%20et%20de%20l'agressivit%C3%A9. de \)
- [172] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498219300405?via%3Dihub>
- [173] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370021003761?via%3Dihub>
- [174] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773035X2200212X?via%3Dihub>
- [175] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0992594522001052?via%3Dihub>
- [176] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370022001070?via%3Dihub>
- [177] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866320307876?via%3Dihub>
- [178] <https://doctorhoogstra.com/fr/wiki/xanthome/>
- [179] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1957255721000584?via%3Dihub>
- [180] fiche de recommandations alimentaires Vianna Costil, Jean-Christophe Létard, Yann Guérineau (2010),, Nancy, ALN editions.

- [181] Désordres métaboliques dyslipidémiques, Le pharmacien d'officine. Élise Brunet (2016),
- [182] <https://www.indiamart.com/proddetail/allium-sativum-bulb-extract-8946334497.html>
- [183] Prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant : que retenir des nouvelles recommandations ? 30 juil. 2019 J. PH. GIRARDET, E. BRUCKERT
- [184] <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/%C3%89vinacumab>
- [185] https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Infarctus_du_myocarde/1002756
- [186] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666479822000453#:~:text=Pression%20art%C3%A9rielle>, L'essentiel des recommandations 2021 de la Société européenne de cardiologie pour la prévention cardiovasculaire
- [187] <https://www.alamyimages.fr/formule-chimique-structurale-de-niacine-acide-nicotinique-ou-vitamine-b3-image417011899.html>
- [188] Le guide du cholestérol. Revue télécharger sur le site ooreka.fr [Consulté le 27 décembre 2016]
- [189] Carpez Jean. Les aliments et leurs vertus. Les régulateurs du cholestérol. Les éditions de l'homme. p519-520
- [190] https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-fenofibrate_fig1_304000443
- [191] <https://www.medchemexpress.com/Ciprofibrate.html>
- [192] M. Moulin, A. Coquerel. Pharmacologie. 2ème édition, Masson, Paris, 1998, 2002. p385
- [193] BECQUEMONT, Laurent. Interactions médicamenteuses et hypolipémiants. *Thérapies*, 2003, vol. 58, no 1, p. 85-90.

- [194] EMA (European Medicines Agency), Praluent : EPAR Product Information, (Résumé des Caractéristiques du Produit), p 1-69
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf, consulté le 2 août 2016
- [195] www.louvainmedical.be/fr/article/acide-bempedoique-nouvelle-option-therapeutique-pour-ameliorer-le-profil-lipidique Mars 2022
- [196] <https://www.cardio-online.fr/AMM-europeennes-pour-l-hypocholesterolemiant-acide-bempedoique> Actualites/Depeches/ 8 avril 2020
- [197] https://www.acadpharm.org/publications/acadpharm-info.php?code_infolet=6456
- [198] <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-approves-ground-breaking-cholesterol-lowering-drug-inclisiran>
- [199] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S193328741930323X>
- [200] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/fibrates>
- [201] eVIDAL, Vidal Recos, Recommandations sur les dyslipidémies, <http://www.evidal.fr/showReco.html?recoId=1469>, consulté le 29/01/17
- [202] Newman, T. V., San-Juan-Rodriguez, A., Parekh, N., Swart, E. C. S., Klein-Fedyshin, M., Shrank, W. H., & Hernandez, I. (2020). *Impact of community pharmacist-led*
- [203] Newman, T. V., San-Juan-Rodriguez, A., Parekh, N., Swart, E. C. S., Klein-Fedyshin, M., Shrank, W. H., & Hernandez, I. (2020). *Impact of community pharmacist-led interventions in chronic disease management on clinical, utilization, and economic outcomes: An umbrella review. Research in Social and Administrative Pharmacy, pp.4.*



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 والترفع.

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.
لأحصى 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: 28

سنة : 2023

ارتفاع الكوليسترول: العلاجات الدوائية وغير الدوائية أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيد عماد نشيط

المزاد في 02 فبراير 1993 بالخميسات

داخلي سابق بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الكوليسترول؛ تصلب الشرايين؛ استكشاف تشوهات الدهون؛
رعاية؛ الصيدلاني

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرفة

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة سعيدة طلال

عضو

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد أحمد كاوي

عضو

أستاذ في طب الأطفال

السيد عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية