

Les hypercholestérolémies et leur prise en charge

Pauline Sarazin

▶ **To cite this version:**

Pauline Sarazin. Les hypercholestérolémies et leur prise en charge. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01062332

HAL Id: dumas-01062332

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062332

Submitted on 9 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2014 N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le

par

SARAZIN Pauline

Né(e) le 29 juin 1987 à Vernon

Les hypercholestérolémies et leur prise en charge.

Président du jury : *BONNET Jean-Jacques,*
Directeur de thèse, Professeur de Pharmacologie

Membres du jury : *DUBUS Isabelle,*
Professeur de Biochimie

DECEUNINCK Nelly,
Pharmacienne

Remerciements

A Monsieur Jean-Jacques BONNET,
directeur de thèse,
pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et m'avoir accompagnée tout au long de cette rédaction par vos conseils et vos remarques. Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury.

A Madame Isabelle DUBUS,
membre du jury,
pour avoir accepté de juger mon travail.

A Madame Nelly DECEUNINCK,
membre du jury,
pour m'avoir accueillie au sein de votre officine tout au long de mon parcours universitaire et pour le partage de vos connaissances et de votre expérience. Je vous remercie d'avoir accepter de participer à ce jury. Je tiens aussi à remercier tous les membres de l'équipe officinale (Armelle, Geneviève, Sylvie, Sindy) pour tout ce qu'ils m'ont appris au cours de mon passage parmi eux.

A ma famille,
pour son soutien tout au long de la rédaction de cette thèse et de mes études et sans qui tout cela n'aurait pas été possible.

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014

U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno **BACHY** (surnombre)	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques **BENICHOU**	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART** (surnombre)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy **BONMARCHAND**	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
M. Jean-François **CAILLARD** (surnombre)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe **CHASSAGNE**	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
M. Pierre **CZERNICHOW**	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication

M. Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN** (surnombre)	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean **DOUCET**	HB	Thérapeutique/Médecine -Interne - Gériatrie.
M. Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
M. Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato – Gastro - Entérologie
M. Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et traumatologique
M. Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mle Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
M. Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
M. Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel **GODIN**	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
M. Philippe **GRISE**	HCN	Urologie
M. Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
M. Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
M. Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc **KUHN**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
M. Eric **LEREBOURS**	HCN	Nutrition
Mle Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
M. Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALETETE**	HCN	Neurologie
M. Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mle Isabelle **MARIE**	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul **MARIE**	HCN	ORL
M. Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
M. Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato - Gastro - Entérologie

M. Francis **MICHOT**	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno **MIHOUT** ***(Surnombre)***	HCN	Neurologie
M. Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
M. Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc **PERON**	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
M. François **PROUST**	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe **RICHARD** *(Mise en dispo)*	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato – Gastro
Mme Céline **SAVOYE – COLLET**	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
M. Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mle Florence **THIBAUT**	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
M. Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
M. Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. François **TRON** *(surnombre)*	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre **VERA**	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric **VERIN**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
M. Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy **BELLIEN**	HCN	Pharmacologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
M. Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie

Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mme Stéphanie **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
M. Éric **DURAND**	HCN	Cardiologie
M. Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
M. Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas **MOUREZ**	HCN	Bactériologie
M. Jean-François **MENARD**	HCN	Biophysique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
M. Francis **ROUSSEL**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
M. Pierre-Hugues **VIVIER**	HCN	Imagerie médicale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mme Cristina **BADULESCU**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
M. Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
M. Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
M. Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre **GOULLE**	Toxicologie
M. Michel **GUERBET**	Toxicologie
M. Olivier **LAFONT**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX**	Physiologie
M. Paul **MULDER**	Sciences du médicament
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
M. Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
M Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
M. Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique **BOUCHER**	Pharmacologie
M. Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
M. Jean **CHASTANG**	Biomathématiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mle Cécile **CORBIERE**	Biochimie
M. Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mle Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
M. Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
M. François **ESTOUR**	Chimie Organique
M. Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mle Marie-Laure **GROULT**	Botanique

M. Hervé **HUE**	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
M. Mohamed **SKIBA**	Pharmacie Galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie Galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
M. Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie Officinale
M. Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie Officinale

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth **DE PAOLIS**	Anglais
M. Thierry **WABLE**	Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

M. Jérémie **MARTINET**	Immunologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane **EL MEOUCHE**	Microbiologie
Mme Juliette **GAUTIER**	Pharmacie galénique
M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES

Melle Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
M. Roland **CAPRON**	Biophysique
M Jean **CHASTANG**	Mathématiques
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
M. Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
M. Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
M. Michel **GUERBET**	Toxicologie
M. Olivier **LAFONT**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
M. Mohamed **SKIBA**	Pharmacie Galénique
M. Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

M. Pierre **FAINSILBER**	UFR	Médecine générale
M. Alain **MERCIER**	UFR	Médecine générale
M. Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei **FETISSOV**	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su **RUAN**	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil **ADRIOUCH**	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN**	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT**	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD**	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle **TOURNIER**	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SERMENT DE GALIEN

JE JURE D'HONORER CEUX QUI M'ONT INSTRUIT DANS LES PRÉCEPTES DE MON ART ET DE LEUR TÉMOIGNER MA RECONNAISSANCE EN RESTANT FIDÈLE À LEUR ENSEIGNEMENT.

D'EXERCER DANS L'INTÉRÊT DE LA SANTÉ PUBLIQUE MA PROFESSION AVEC CONSCIENCE ET DE RESPECTER NON SEULEMENT LA LÉGISLATION EN VIGUEUR MAIS AUSSI LES RÈGLES DE L'HONNEUR, DE LA PROBITÉ ET DU DÉSINTÉRESSEMENT.

DE NE JAMAIS OUBLIER MA RESPONSABILITÉ ET MES DEVOIRS ENVERS LE MALADE ET SA DIGNITÉ HUMAINE.

DE NE DÉVOILER À PERSONNE LES SECRETS QUI M'AURAIENT ÉTÉ CONFIÉS OU DONT J'AURAIS EU CONNAISSANCE DANS L'EXERCICE DE MA PROFESSION.

EN AUCUN CAS, JE NE CONSENTIRAI 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 MÉPRISÉ DE MES CONFRÈRES SI JE MANQUE À MES ENGAGEMENTS.



TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS....18
LISTE DES FIGURES....19
Introduction....20
Première partie : Des lipides à l'athérosclérose....21
1.Le métabolisme des lipides et ses acteurs....21
1.1.Le cholestérol....21
1.2.Les triglycérides....21
1.3.Les lipoprotéines....21
1.4.Les apolipoprotéines....22
1.5.Les phospholipides....23
2.Métabolisme....23
2.1.Voie des lipides exogènes....23
2.2.Voie des lipides endogènes....24
2.3.Le transport « reverse » du cholestérol....24
3.L'athérosclérose....25
3.1.Définition et localisation....25
3.2.La paroi vasculaire....25
3.3.Classification des lésions d'athérosclérose....26
3.4.La rupture de plaque....27
3.5.Le rôle des LDL oxydées....27
Deuxième partie : L'hypercholestérolémie....30
1.L'hypercholestérolémie....30
1.1.Classification des dyslipidémies....30
1.2.Définition de l'hypercholestérolémie....31
2.Dépistage....32
2.1.Qui et quand dépister ? 32
2.2.Examens....32
2.2.1.Quels examens ?....32
2.2.2.Les conditions de prélèvement....33
2.3.Le diagnostic....33
2.3.1.Le diagnostic biochimique....33
2.3.2.Le diagnostic clinique....33
2.3.3.Le diagnostic génétique....34
3.L'hypercholestérolémie familiale....34
3.1.Histoire de la maladie....34

3.2.Manifestations cliniques....35
3.3.Le récepteur LDL....35
3.3.1.Structure et fonction....35
3.3.2.Le Métabolisme du récepteur-LDL....36
3.3.2.1.Synthèse....36
3.3.2.2.Cycle métabolique du récepteur LDL....37
3.3.2.3.Régulation de la synthèse du récepteur LDL....38
3.4.Les mutations du gène du récepteur LDL. 39
3.4.1.Les mutations de classe 1 : allèles nuls....40
3.4.2.Les mutations de classe 2....40
3.4.3.Les mutations de classe 3....40
3.4.4.Les mutations de classe 4....40
3.4.5.Les mutations de classe 5....41
3.4.6.Les mutations au niveau du promoteur du gène LDL-R....41
3.5.Les mutations du gène de l'apo-B100....41
3.6.Les mutations du gène PCSK9....42
3.7.Les mutations du gène LDLRAP1....43
Troisième partie : Prise en charge du patient hypercholestérolémique....45
1.La mise en place d'un schéma de prise en charge....45
1.1.Les facteurs de risque cardiovasculaire....45
1.1.1.Les facteurs de risque lipidique....45
1.1.2.Les facteurs de risque non lipidique....46
1.1.2.1.Les facteurs de risque modifiables....46
1.1.2.2.Les facteurs de risque non modifiables....47
1.2.Les valeurs cibles....48
1.2.1.La prévention cardiovasculaire....48
1.2.2.L'évaluation du risque cardiovasculaire global....49
1.2.3.Les objectifs thérapeutiques....49
1.3.Schéma de prise en charge du patient dyslipidémique....50
1.3.1.Règle générale....50
1.3.2.Règles de prise en charge du patient dyslipidémique en prévention primaire....50
1.3.3.Règles de prise en charge du patient à haut risque cardiovasculaire en prévention secondaire ou à risque équivalent....50
2.Prise en charge alimentaire/diététique....50
2.1.Influence de l'alimentation lipidique....51
2.1.1.Influence des AG saturés....51
2.1.2.Influence du cholestérol alimentaire....52
2.1.3.Influence des AG insaturés....52
2.1.3.1.Les AG trans....53

2.1.3.2.Les oméga 3 et 6 (AGPI).....53
2.1.3.3.Les AGMI.....55
2.1.4.Influence des phytostérols. 55
2.2.Influence de l'alimentation non lipidique et des micronutriments.....57
2.2.1.Les glucides.....57
2.2.2.Les fibres. 59
2.2.3.Les protéines végétales : le soja.....62
2.2.4.La levure de riz rouge.....64
2.2.5.Les antioxydants.....65
2.2.5.1.La vitamine E.....67
2.2.5.2.La vitamine C.....68
2.2.5.3.Les caroténoïdes.....69
2.2.5.4.Les polyphénols.....70
2.2.5.5.Les oligoéléments : le sélénium, le zinc.....73
2.2.6.Les fruits à coques.....73
2.3.Influence du poids et de l'activité physique.....74
3.Prise en charge pharmacologique.....76
3.1.Les statines.....76
3.1.1.Renseignements généraux et propriétés physico-chimiques.....76
3.1.1.1.DCI et noms de spécialités.....76
3.1.1.2.Structure et propriétés physico-chimiques.....77
3.1.2.Pharmacodynamie.....78
3.1.2.1.Généralités.....78
3.1.2.2.Effets des statines sur les taux de lipides.....78
3.1.2.3.Les effets pléiotropes des statines.....79
3.1.3.Pharmacocinétique.....80
3.1.3.1.Absorption.....80
3.1.3.2.Distribution.....81
3.1.3.3.Métabolisme.....81
3.1.3.4.Élimination.....82
3.1.4.Les interactions médicamenteuses.....83
3.1.4.1.Les interactions pharmacodynamiques.....83
3.1.4.2.Les interactions pharmacocinétiques.....83
3.1.5.Les contre-indications.....84
3.1.5.1.Les contre-indications communes à la classe.....84
3.1.5.2.Les contre-indications spécifiques à certaines statines.....84
3.1.6.Les effets indésirables.....84
3.1.6.1.Les effets indésirables musculaires.....84
3.1.6.2.Les effets indésirables hépatiques/troubles hépatobiliaires.....87

3.1.6.3.Les atteintes nerveuses périphériques....88
3.1.6.4.Autres effets indésirables des statines....88
3.2.Les fibrates....88
3.2.1.Généralités et propriétés physico-chimiques....88
3.2.1.1.DCI et noms de spécialités....88
3.2.1.2.Structure et propriétés physico-chimiques....88
3.2.2.Pharmacodynamie....89
3.2.2.1.Généralités....89
3.2.2.2.Effets sur les lipides....92
3.2.2.2.1.Effets sur le LDL-c....92
3.2.2.2.2.Effets sur le HDL-c....92
3.2.2.2.3.Effets sur les triglycérides....92
3.2.3.Pharmacocinétique....92
3.2.4.Les interactions médicamenteuses....93
3.2.5.Les contre-indications....94
3.2.6.Les effets indésirables....94
3.2.6.1.Les effets indésirables musculaires....94
3.2.6.2.Les autres effets indésirables....95
3.3.Les résines échangeuses d'ions....96
3.3.1.Structure....96
3.3.2.Pharmacodynamie....97
3.3.2.1.Généralités....97
3.3.2.2.Effets sur les lipides....98
3.3.2.2.1.Effets sur le LDL-c....99
3.3.2.2.2.Effets sur le HDL-c....99
3.3.2.2.3.Effets sur les TG....99
3.3.2.2.4.Effets sur les apolipoprotéines....99
3.3.3.Pharmacocinétique....99
3.3.4.Les contre-indications....99
3.3.5.Les effets indésirables....100
3.3.6.Les interactions médicamenteuses....100
3.4.L'ézétimibe....100
3.4.1.Structure....100
3.4.2.Pharmacodynamie....101
3.4.2.1.Généralités....101
3.4.2.2.Effets sur les lipides....101
3.4.2.2.1.Effets sur le LDL-c....101
3.4.2.2.2.Effets sur le HDL-c....102
3.4.2.2.3.Effets sur les triglycérides....102
3.4.2.2.4.Effets sur les apolipoprotéines et lipoprotéines....102

3.4.3.Pharmacocinétique....102
3.4.4.Les contre-indications....103
3.4.5.Les interactions médicamenteuses....103
3.4.6.Les effets indésirables....103
3.5.Les traitements pharmacologiques futurs....104
3.5.1.La pitavastatine....104
3.5.2.Les inhibiteurs de NPC1L1....105
3.5.3.Les analogues d'hormones thyroïdiennes. 105
3.5.4.Les activateurs d'ABCA1....106
3.5.5.Les inhibiteurs du transport des acides biliaires....106
3.5.6.Les inhibiteurs de l'acylcoenzyme A-cholestérol-acyl-transférase....106
3.5.7.Les inhibiteurs de la cholestéryl ester transfert protein....107
3.5.8.Les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisin kexin type 9....107
3.5.9.Les oligonucléotides antisens de l'apo-B....108
3.5.10.Les inhibiteurs de la microsomal triglyceride transfert protein....112
3.5.11.Les inhibiteurs de la squalène synthase....114
3.6.La LDL-aphérèse....115
3.6.1.Définition....115
3.6.2.Les différents procédés....115
3.6.3.Les indications de la LDL-aphérèse....117
3.6.4.Les effets de la LDL-aphérèse....117
4.Prise en charge à l'officine : rôle du pharmacien....119
4.1.Résultats des études menées sur l'action des pharmaciens....119
4.2.La prise en charge à l'officine....121
4.2.1.Les conseils hygiéno-diététiques....121
4.2.2.Les conseils de prise du traitement....122
4.2.3.L'adhésion/adhérence et observance/compliance....123
Conclusion....127
ANNEXE 128
BIBLIOGRAPHIE....129

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AB : acide biliaire.

AG : acide gras.

AGMI : acide gras mono-insaturé.

AGPI : acide gras poly-insaturé.

ASO : antisense oligonucleotides, oligonucléotides antisens.

BAS : bile acid sequestrant, séquestrant des acides biliaires.

HC : hypercholestérolémie.

HCF : hypercholestérolémie familiale.

HDL : high-density lipoprotein, lipoprotéine de haute densité.

HMGCoAR : hydroxy-méthyl-glutaryl Coenzyme A réductase.

LDL : low-density lipoprotein, lipoprotéine de faible densité.

LDL-R : low-density lipoprotein receptor, récepteur des lipoprotéines de faible densité.

MCV : maladie cardiovasculaire.

PCSK9 : proproteine convertase subtilin/kexin type 9.

SFA : saturated fatty acid, acide gras saturé

TC : cholestérol total.

TG : triglycéride.

TLC : therapeutic lifestyle change, changement de style de vie thérapeutique.

VLDL : very-low-density lipoprotein, lipoprotéine de très faible densité.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure du cholestérol.
Figure 2 : Structure générale des lipoprotéines.
Figure 3 : Composition des différentes lipoprotéines.
Figure 4 : Métabolisme des lipides.
Figure 5 : Athérogénicité des LDL oxydées.
Figure 6 : Classification des dyslipidémies.
Figure 7 : Correspondance entre les domaines protéiques et les exons du gène du LDL-R.
Figure 8 : Structure du gène du LDL-R.
Figure 9 : Cycle métabolique du LDL-R.
Figure 10 : Régulation intracellulaire de la synthèse du LDL-R.
Figure 11 : Les différentes classes de mutation du LDL-R.
Figure 12 : Promoteur du gène du LDL-R.
Figure 13 : Les différents acteurs de l'endocytose du LDL-R.
Figure 14 : Structure des phytostérols.
Figure 15 : Transport des phytostérols dans les entérocytes.
Figure 16 : Mécanisme hypocholestérolémiant des fibres solubles.
Figure 17 : Effets de chaque gramme des fibres solubles sur le TC et le LDL-c.
Figure 18 : Structure de la monacoline K.
Figure 19 : Les espèces réactives oxygénées (ROS) et leur système de détoxification.
Figure 20 : Structure de la vitamine E.
Figure 21 : Structure de la vitamine C.
Figure 22 : Structure des polyphénols les plus courants.
Figure 23 : Structure du resvératrol.
Figure 24 : Teneur et répartition des lipides dans les fruits à coques.
Figure 25 : Structure de statines.
Figure 26 : Effets des statines sur les concentrations lipidiques.
Figure 27 : Propriétés pharmacocinétique des statines.
Figure 28 : Effets indésirables musculaires des statines, la voie du mévalonate.
Figure 29 : Structure des fibrates.
Figure 30 : Structure des récepteurs nucléaires.
Figure 31 : Structure de la cholestyramine.
Figure 32 : Structure de l'ézétimibe.
Figure 33 : Exemples de modifications augmentant la stabilité des oligonucléotides antisens.
Figure 34 : Time-averaged de la LDL-aphérèse.

Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCV) dues à l'athérosclérose des vaisseaux et à la thrombose sont la principale cause de mortalité prématurée en Europe, et sont aussi de plus en plus courantes dans les pays développés. Dans l'Union européenne, le coût annuel des maladies cardiovasculaires représente 192 milliards en coût de soins directs et indirects. Les principales maladies sont la maladie de l'artère coronaire, les attaques ischémiques, et la maladie de l'artère périphérique. Les causes de ces MCV sont multifactorielles. Certains de ces facteurs sont liés au style de vie, comme le tabagisme, le manque d'activité physique et les habitudes alimentaires, et sont donc modifiables. D'autres facteurs de risque sont aussi modifiables, comme une pression artérielle élevée, un diabète de type II et une dyslipidémie, ou non modifiables, comme l'âge et le sexe.

Le métabolisme lipidique peut être perturbé de différentes façons, conduisant à modifier les fonctions des lipoprotéines plasmatiques et/ou leur taux. Cela, par soi-même et via l'interaction avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, peut influer sur le développement de l'athérosclérose. Par conséquent, les dyslipidémies englobent une large gamme d'anomalies lipidiques, dont certaines sont d'une grande importance dans la prévention des MCV. Les dyslipidémies peuvent être liées à d'autres maladies (on parle de dyslipidémies secondaires) ou à des interactions entre les prédispositions génétiques et les facteurs environnementaux. Des augmentations du cholestérol total (TC) et du LDL-cholestérol (LDL-c) ont reçu la plus grande attention, en particulier parce qu'elles peuvent être modifiées en changeant de style de vie et avec des médicaments. La preuve montrant que réduire le TC et LDL-c peut prévenir les MCV est solide et convaincante, basée sur les résultats de plusieurs essais contrôlés randomisés. Les taux de TC et de LDL-c continuent donc de constituer les principales cibles de la thérapie.

Plusieurs observations générales peuvent être faites sur le rôle de l'abaissement du LDL-c dans la prévention à court terme et à long terme. Une large base de preuves indique que les élévations des taux de LDL-c sont une cause directe de l'athérosclérose. Les élévations à long terme de LDL-c conduisent à une accumulation progressive de l'athérosclérose coronarienne, ce qui est indispensable au développement de la maladie coronarienne clinique. Des essais cliniques récents démontrent que la thérapie d'abaissement du LDL-c réduit le risque de coronaropathie dans la prévention primaire et secondaire. En fait, abaisser le LDL-c réduit le risque même lorsque les niveaux de LDL-c ne sont pas catégoriquement élevés. Pour cette raison, le traitement hypolipidémiant représente une modalité efficace pour réduire à la fois le risque à court terme et à long terme.

L'hypercholestérolémie (HC) est un facteur de risque cardiovasculaire important et courant dans les pays occidentaux. Selon les recommandations, les traitements pharmacologiques devraient être limités aux sujets à haut risque, tandis que les interventions de style de vie sont des mesures préventives pour les individus à risque faible à modéré, qui représentent la majeure partie de la population.

Dans cette thèse, nous allons tout d'abord faire quelques rappels sur le cholestérol, l'HC et l'athérosclérose, puis nous allons nous pencher sur la prise en charge actuelle de l'HC, qu'elle soit pharmacologique ou diététique et enfin sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette pathologie.

Première partie : Des lipides à l'athérosclérose.

1.Le métabolisme des lipides et ses acteurs.

1.1.Le cholestérol. **1. 2.**

Le cholestérol est une molécule composée de 27 carbones comprenant un noyau cyclopentano-phénantrène avec une chaîne latérale, une fonction OH en 3 ainsi qu'une double liaison en 5-6 lorsqu'il est sous sa forme libre. Quand il est estérifié, on trouve un acide gras fixé en position 3.

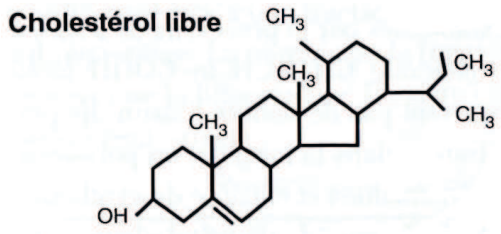


Figure 1 : Structure du cholestérol (1.)

Le cholestérol est un composant essentiel de la membrane cellulaire où il a un rôle très important dans sa stabilisation. Il sert aussi de précurseur pour la synthèse des hormones stéroïdiennes, de la vitamine D ainsi que pour celle des sels biliaires. Il fait partie de l'alimentation normale (cholestérol alimentaire) mais est aussi synthétisé dans le foie (cholestérol endogène).

Pour assurer son rôle dans l'organisme, le cholestérol ainsi que les autres lipides doivent être amenés jusqu'aux cellules et tissus. Pour cela, ils empruntent la circulation sanguine. Cependant, les lipides étant peu hydrosolubles, ils ont besoin de se lier à des protéines pour former des particules qui, elles, pourront circuler dans le sang. Ce sont ces particules qui si elles sont en excès vont se déposer au niveau de l'intima des vaisseaux et entraîner des complications cardiovasculaires.

1.2.Les triglycérides. **1.**

Les triglycérides (TG) sont formés d'une molécule de glycérol avec fixation d'acides gras (AG) sur les carbones.

Ils servent de substrat énergétique au corps, en particulier au niveau des muscles. L'excès est stocké dans le tissu adipeux.

1.3.Les lipoprotéines. **1.**

Les lipides (cholestérol et TG) n'étant pas solubles dans le plasma, ils nécessitent la formation de complexes avec des protéines solubles : ces complexes sont appelés lipoprotéines.

Les lipoprotéines sont composées d'un noyau d'esters de cholestérol et de TG entouré par une couche mince de phospholipides, de cholestérol libre et de protéines (appelées apolipoprotéines).

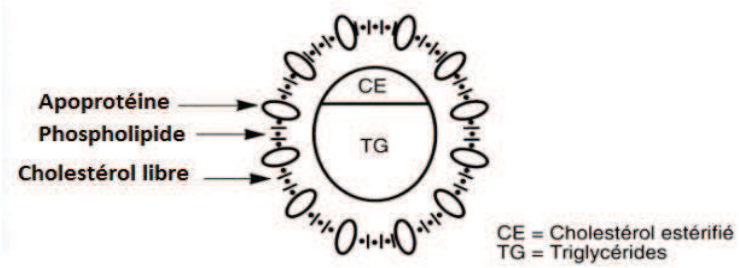


Figure 2 : Structure générale des lipoprotéines (1.)

Il existe 5 lipoprotéines, toutes formées d'une portion protéique (apolipoprotéine) et d'une portion lipidique (cholestérol estérifié et libre, TG et phospholipides), mais en proportions différentes selon le type de lipoprotéine :

- les chylomicrons
- les Very Low Density Lipoproteins (VLDL)
- les Intermediate Density Lipoproteins (IDL)
- les Low Density Lipoproteins (LDL)
- les High Density Lipoproteins (HDL)

	Chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
Lipides (%)[1]	98	90	83	77	65-45
Protéines (%)[1]	2	10	17	23	35-55
Apolipoprotéines (%)[2]					
Apo-AI	5	1-2	-	0,5	60-85
Apo-AII	3-5	-	-	0,25	8-20
Apo-AIV	Quelques %	-	-	Quelques %	Quelques %
Apo-B	50-60	50-60	80-90	95	0
Apo-C	20-30	30-40	10-15	3	5-7
Apo-E	6-9	5-8	1-3	0,5	0-22
Lipides (%)[1]					
Phospholipides	5	16	20	21	23-25
Cholestérol libre	1	7	9	11	3-10
Esters de cholestérol	2	13	34	41	13-20
Triglycérides	90	54	20	4	1-5
Taille (en nm)	80-1200	30-80	23-35	18-25	2-12

1: % de la masse de la particule 2 : % de protéine totale

Figure 3 : Composition des différentes lipoprotéines (3.)

1.4.Les apolipoprotéines. **1. 2.**

Les apolipoprotéines jouent divers rôles dans la lipoprotéine : elles ont un rôle dans la stabilité structurale, elles servent à la reconnaissance des lipoprotéines et elles jouent aussi le rôle de cofacteur enzymatique.
Leur nomenclature est composée d'une lettre suivie d'un chiffre s' il existe plusieurs formes

dans une même famille.
Les principales apolipoprotéines sont les suivantes : l'apo-A1 qui est le composant majoritaire des HDL, l'apo-B qui est un composant structural important des LDL et VLDL ainsi qu'un ligand pour le récepteur des LDL (LDL-R), l'apo-C qui peut inhiber la capture de lipoprotéines par le foie et activer la lipoprotéine lipase, et l'apo-E qui sert de ligand pour le LDL-R.

1.5.Les phospholipides. **1.**

Les phospholipides sont constitués d'une molécule de glycérol sur laquelle sont fixés des acides gras et un radical phosphoré. Le phospholipide majoritaire dans le plasma est la phosphatidylcholine.

2.Métabolisme. **1. 2. 4. 5. 6.**

2.1.Voie des lipides exogènes.

Les TG et le cholestérol alimentaire se regroupent et se combinent avec les phospholipides et les apo-B48 et A pour former une micelle appelée chylomicron. Cette particule est alors absorbée au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle. C'est la plus grosse des lipoprotéines. On retrouve les TG au niveau du noyau dont ils représentent 90% et les phospholipides ainsi que les apo-B48 et A au niveau de la surface. Les chylomicrons passent alors dans la lymphe pour rejoindre la circulation sanguine où ils acquièrent les apo-C et E.
La lipoprotéine lipase (LPL) hydrolyse les TG du noyau ce qui libère des acides gras qui sont alors captés par le tissu adipeux et le tissu musculaire (à 80%).
Cette délipidation donne lieu à la formation d'une particule résiduelle appelée « remnant », riche en cholestérol estérifié et en apo-E. Ces modifications de composition la rendent insensible à l'action de la LPL (car il y a perte de l'apo-CII activatrice de cette enzyme) mais favorisent sa fixation sur des récepteurs spécifiques au niveau du foie (LRP : LDL receptor related protein) où cette particule est dégradée.
Les esters de cholestérol sont transformés en cholestérol libre qui servira à la structure de la membrane, sera stocké, excrété dans la bile ou permettra la synthèse de lipoprotéines endogènes.

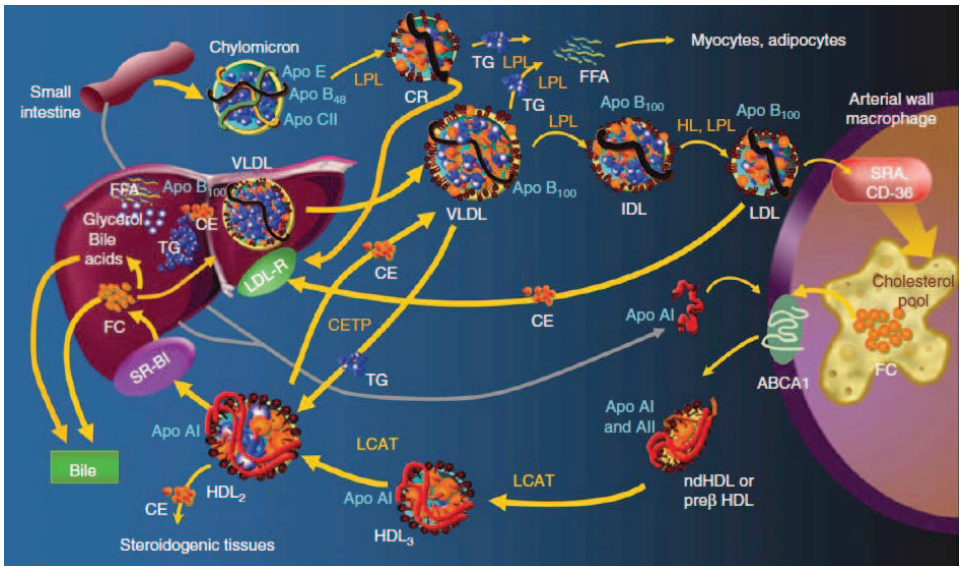


Figure 4 : Métabolisme des lipides (4.)

2.2.Voie des lipides endogènes.

Le foie secrète les VLDL, riches en TG, contenant aussi l'apo-B100 et des esters de cholestérol. Les VLDL subissent l'action de la LPL qui hydrolyse les TG (libération d'acides gras, de glycérol et de mono et diglycérides), ce qui diminue leur taille.

Les VLDL se transforment en IDL après cette épuration en TG.

Les IDL peuvent subir deux destins : soit elles sont retirées de la circulation sanguine au niveau du foie comme les chylomicrons, soit elles sont converties en LDL après action de la LPL.

Les LDL générées par le catabolisme des VLDL et des IDL se lient aux LDL-R grâce aux apo-B et E, au niveau du foie et de certains tissus extra-hépatiques où elles vont être dégradées.

Les lysosomes dégradent les apolipoprotéines en acides aminés et les esters de cholestérol sont convertis en cholestérol libre.

Ce cholestérol libre exerce trois actions :

- il diminue l'activité de l'HMGCoA réductase (HMGCoAR), enzyme clé de la synthèse de cholestérol.
- il active l' Acyl CoA Cholesterol Acyl Transférase (ACAT) qui permet la transformation du cholestérol libre en esters.
- il entraîne la diminution du nombre de LDLa-R au niveau de la membrane cellulaire par rétrocontrôle.

2.3.Le transport « reverse » du cholestérol.

Le transport reverse permet le retour du cholestérol libre des tissus périphériques vers le foie et son catabolisme, impossible en périphérie.

Ce transport inverse est effectué grâce aux HDL. Elles sont constituées d'apolipoprotéines synthétisées par le foie comme l'apo-A1 mais aussi issues du catabolisme des VLDL et des chylomicrons qui leurs fournissent les autres composants comme les esters de cholestérol et les phospholipides (provenant de l'action des lipases). Le cholestérol de ces particules peut aussi provenir du captage au niveau des membranes cellulaires grâce aux récepteurs scavengers B de classe 1 (SR-B1) et au système ABCA1 (adenosine triphosphate-binding membrane cassette transporter A1) qui permet d'externaliser le cholestérol libre. On parle de HDL naissantes ou pré-HDL. Le cholestérol est estérifié grâce à l'action de la LCAT (lecithine cholesterol acyl transferase) qui migre alors vers le noyau. Les particules deviennent sphériques et s'appellent des HDL3. Les HDL s'enrichissent ainsi en cholestérol mais aussi en apolipoprotéines via le transfert avec les autres lipoprotéines grâce à la CETP (cholesterol ester transfert protein). Au fur et à mesure que leur taille augmente avec le captage de cholestérol, les HDL3 se transforment en HDL2.

Ces HDL2 peuvent alors suivre deux routes : retourner au foie de manière directe ou indirecte pour le transport reverse ou délivrer les esters de cholestérol aux tissus stéroïdogènes pour la synthèse d'hormones stéroïdiennes. Dans le transport direct, les HDL délivrent le cholestérol au foie en se liant et en étant délipidées par les récepteurs scavenger B1. Dans le transport

indirect, les esters de cholestérol sont échangés contre des TG avec les lipoprotéines contenant l'apo-B100 grâce à la CETP. Une fois enrichies en TG, ces particules ont une meilleure affinité pour la lipase hépatique. Le cholestérol ainsi échangé peut retourner au foie via les récepteurs LRP ou bien être transporté à travers la paroi artérielle.

3.L'athérosclérose.

3.1.Définition et localisation. **1. 7. 8.**

Selon la définition de l'OMS, l'athérosclérose se définit comme « une association en proportion variable de remaniements de l'intima des artères, consistant en une accumulation locale de lipides, de complexes glucidiques, de sang et de produits d'origine sanguine, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modifications de la media. »

Les lésions d'athérosclérose se développent en certains points du système vasculaire :

- au niveau des segments proximaux des artères musculaires naissant directement de l'aorte.
- au niveau des bifurcations artérielles (les forces de cisaillement sont moindres).
- au niveau des courbes artérielles.

Elles touchent avant tout les artères de gros et moyen calibres (aorte, système carotidien, artères des membres inférieurs, artères coronaires).

3.2.La paroi vasculaire. **1. 5. 7. 8.**

La paroi vasculaire est composée de 3 tuniques : l'intima, la media et l'adventice (de la lumière vers la périphérie).

- L'intima : Elle comprend :
  - un endothélium doublé d'une couche sous-endothéliale et une limitante élastique interne. Les cellules endothéliales sont directement en contact avec le sang. Elles sont unies entre elles par des ponts labiles.
  - Ces cellules reposent sur une membrane basale d'épaisseur variable. La couche sous-endothéliale conjonctive comprend des fibres de collagènes, quelques fibres élastiques, des fibroblastes qui produisent des protéoglycanes, du glycogène et de l'élastine. Elle est douée d'une grande activité enzymatique. On y trouve aussi un grand nombre de cellules de défense.
  - La ligne de démarcation avec la media est la limitante élastique interne.

- La media : Elle forme une couche intermédiaire. Elle est séparée de l'adventice par la limitante élastique externe. Elle est composée de fibres musculaires lisses, de fibres élastiques et de fibres de collagènes. La prédominance de fibres élastiques ou de fibres musculaires va déterminer le type de l'artère : artère proche du cœur (artère élastique), artère de distribution régionale (artère musculaire).

- L'adventice : Elle constitue cette partie de l'artère où la media fait place à un tissu conjonctif banal. C'est dans cette couche que vont cheminer les vasa vasorum irriguant la partie externe de la media tandis que la partie interne et l'intima reçoivent un apport nutritionnel adéquat à partir du sang circulant dans la lumière du vaisseau.

3.3.Classification des lésions d'athérosclérose. **1. 7. 8.**

D'après la classification de l'American Heart Association, elle tient compte du caractère évolutif dynamique de l'athérosclérose. On compte donc 6 types lésionnels successifs, chaque type provenant du précédent (lésion initiale → lésion avancée → lésion compliquée), à l'exception du type VI qui peut être issu d'un type IV (si survenue de complication). Seule réversibilité, pour le type VI où les lésions compliquées peuvent cicatriser et se transformer en type V.

On peut les diviser en 2 groupes : les lésions précoces (types I, II, III) ne présentant aucune manifestation clinique et se développant chez des individus jeunes et les lésions avancées (types IV, V, VI) apparaissant après 40 ans avec des manifestations cliniques possibles.

- Type I : lésion initiale

Elle est caractérisée par la présence de macrophages spumeux (c'est-à-dire présentant une accumulation d'esters de cholestérol dans le cytoplasme) au niveau de l'intima des artères de gros et moyen calibres (au niveau des zones de bifurcation : coussinets intimaux). Ce stade se voit chez le nourrisson et l'enfant (0 à 10 ans)

- Type II : stries lipidiques

On observe une accumulation d'un plus grand nombre de macrophages spumeux ainsi que de cellules musculaires lisses spumeuses. Cela forme un amas sous-endothélial. Ce sont les stries lipidiques, jaunâtres, bien délimitées, orientées dans le sens du flux sanguin.

- Type III : pré-athérome

Ce stade se caractérise par l'accumulation en faible quantité de lipides extra-cellulaires, en plus des cellules spumeuses (pas de véritable centre lipidique). Cette accumulation se localise sous le foyer de cellules spumeuses.

- Type IV : athérome

Ce type lésionnel se caractérise par la formation d'un centre lipidique (accumulation focale de lipides extra-cellulaires) sous le groupement de cellules spumeuses de surface. Il n'y a pas encore de fibrose.

- Type V : fibro-athérome

A cette étape, la lésion est composée d'un centre lipidique recouvert d'une chape fibreuse. Le noyau lipidique extra-cellulaire est séparé de la media par les cellules musculaires lisses et de la lumière artérielle par la chape de tissu fibreux.
Le centre lipidique est constitué à 70% de macrophages (cellules spumeuses, cellules géantes, cristaux de cholestérol). La chape fibreuse est constituée à 70% de cellules musculaires lisses (collagène, glycoprotéines, glycosaminoglycanes).
On distingue 3 sous-types :

- type Va : centre lipidique avec chape fibreuse
- type Vb : présence en plus de calcification dans la plaque
- type Vc : absence ou quasi-absence de centre lipidique ce qui génère une plaque fibrosée

- Type VI : lésion compliquée

On distingue 3 sous-types de lésion :

- type VIa : ulcération

- type VIb : hémorragie/hématome intraplaque
- type VIc : thrombose

- L'ulcération : il s'agit de la perte de substance à la surface de la plaque. La taille et la profondeur de l'ulcération sont variables (contrairement à l'érosion lors de laquelle la perte de substance est extrêmement superficielle, quasiment limitée à la couche cellulaire endothéliale). Une ulcération peut conduire à la rupture de la plaque.

- L'hémorragie intraplaque : c'est la complication la plus fréquente. Elle correspond à l'établissement d'une collection sanguine à l'intérieur de la plaque, ce qui aboutit à une augmentation rapide de volume de la plaque. Elle est souvent associée à une ulcération (mécanisme favorisant, porte d'entrée).

- La thrombose : C'est la complication majeure de l'athérosclérose. Elle survient quand la plaque a perdu son revêtement endothélial thrombo-résistant de surface à cause d'une érosion ou d'une ulcération. Elle peut être occlusive ou murale c'est-à-dire pariétale non-occlusive (laissant persister une lumière à côté du thrombus adhérent à la paroi).

3.4.La rupture de plaque. **1. 7. 8.**

Le passage d'une athérosclérose silencieuse à une maladie symptomatique est dû à la rupture de plaque.
Les plaques à risque ou plaques instables sont caractérisées par :

- une finesse de la chape fibreuse.
- un volume proportionnellement important du centre lipidique.
- une infiltration inflammatoire de la plaque.

Le risque n'est donc pas lié au volume de la plaque, c'est-à-dire au degré de sténose de l'artère. Ainsi une plaque de taille importante et ancienne n'est pas la plus dangereuse si elle est fibreuse, calcifiée et stable (cette plaque progressivement sténosante a permis le développement progressif d'une circulation collatérale protégeant des conséquences d'une occlusion brutale). En revanche, une plaque molle, riche en lipides extra-cellulaires et en macrophages spumeux est fragile, sensible aux forces de cisaillement et peut brutalement se fissurer et donner lieu à une complication clinique.

Au niveau cardiaque, les conséquences d'une rupture de plaque sont de différentes natures :

- si le thrombus entraîne une obstruction de la lumière de l'artère (pouvant provoquer un infarctus du myocarde)
- si le thrombus est partiellement lysé, se développe à nouveau et régresse : angor instable
- si le thrombus est libéré : embolie (pouvant causer des accidents cérébraux)
- anévrisme
- rupture artérielle

3.5.Le rôle des LDL oxydées. **1. 5. 7. 9.**

Quand il existe un déficit qualitatif (régime trop riche en cholestérol et graisses saturées) ou quantitatif (hypercholestérolémie de type IIa) des LDL-R, les LDL séjournent plus longtemps dans le plasma, elles passent dans l'espace sous-endothélial où elles sont oxydées (par un

mécanisme radicalaire ou enzymatique).

Ces LDL oxydées (MM-LDL : midly-oxidizied LDL) vont induire dans les cellules endothéliales :

- la production de molécules chimiotactiques comme le MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) qui permet de recruter localement de nombreux monocytes circulants ainsi que le M-CSF (macrophage colony stimulating factor) qui permet la prolifération et la différenciation des macrophages. Le M-CSF induit aussi l'expression de récepteur scavenger à la surface des macrophages.
- l'expression de nombreuses molécules d'adhésion telles que l'ICAM (intercellular adhesion molecule) et VCAM (vascular cell adhesion molecule) ainsi que différentes sélectines (molécule permettant de retenir les monocytes recrutés).
- l'expression de nombreuses cytokines inflammatoires (comme l'IL-8 et l'IL-12).

Ainsi les monocytes circulants adhèrent aux cellules endothéliales et finissent par passer entre elles pour atteindre l'espace sous-endothélial où ils se différencient en macrophages. Les LDL oxydées se fixent sur le récepteur macrophagique spécifique : récepteur « scavenger » puis sont internalisées et dégradées en cholestérol libre. Celui-ci est transformé en esters de cholestérol et le macrophage prend l'aspect d'une cellule spumeuse. Il n'y a pas de mécanisme de rétrocontrôle, comme dans les autres cellules, dans cette cellule. C'est pourquoi le macrophage va emmagasiner tout le cholestérol disponible qu'il va croiser.

L'augmentation du nombre et du volume des cellules spumeuses, ainsi que la prolifération des cellules musculaires lisses constituent progressivement la plaque d'athérome.

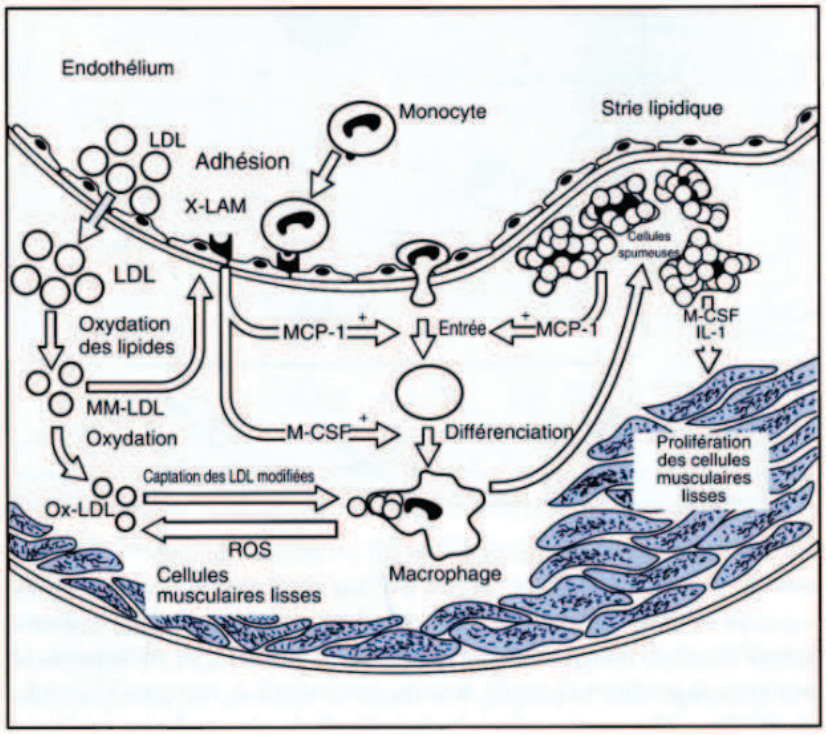


Figure 5 : Athérogénicité des LDL oxydées (1.)

Il existe des facteurs favorisant l'oxydation des LDL petites et denses :

- plus les VLDL sont riches en TG, plus celles-ci conduisent à des LDL petites et denses, plus oxydables et donc plus athérogènes.

- le tabac est un oxydant
- une diminution des HDL provoque une augmentation de l'oxydation des LDL.
- l'ischémie favorise l'oxydation des LDL.

Par ailleurs, certaines circonstances s'opposent à cette oxydation :

- moins les LDL sont riches en AG mono-insaturés (AGMI), moins elles sont sensibles à l'oxydation et donc moins elles sont athérogènes.
- le contenu en antioxydants des LDL et en particulier en vitamine E, exerce aussi un rôle protecteur. D'autres antioxydants de la phase aqueuse (et non plus de la phase lipidique comme la vitamine E), tels que la vitamine C, les caroténoïdes, les polyphénols, exercent également une action protectrice.

Deuxième partie : L'hypercholestérolémie.

1.L'hypercholestérolémie.

1.1.Classification des dyslipidémies. **1. 10. 11.**

Une dyslipidémie se définit comme une augmentation d'une ou plusieurs fractions lipidiques plasmatiques et de la diminution d'autres fractions lipidiques comme le HDL-c.

Selon la classification de Frederickson, on distingue 5 types de dyslipidémies :

- les plus fréquentes (99% des cas) sont : l'hypercholestérolémie pure (IIa), l'hyperlipidémie combinée ou mixte (IIb), l'hypertriglycéridémie pure ou endogène (IV).
- des hyperlipidémies plus rares : la dysbétalipoprotéinémie (III), l'hypertriglycéridémie exogène ou dépendante des graisses alimentaires (l'hyperchylomicronémie de type I), l'hypertriglycéridémie endogène et exogène (V).
- les nouveaux facteurs lipidiques de risque cardiovasculaire (non répertoriés dans la classification internationale) : l'hypo-alpha-lipoprotéinémie, l'hyper-alpha-béta-lipoprotéinémie, l'augmentation de la lipémie postprandiale, l'augmentation du taux de la lipoprotéine (a).

Il existe aussi la classification de De Gennes qui repose sur les valeurs de TC et TG, permettant de classer les dyslipidémies en 3 catégories :

- ➢ les hypercholestérolémies essentielles : TC/TG > 2,5 (correspond au type IIa)
- ➢ les hypertriglycéridémies majeures : TG/TC > 2,5 (type IIb, III)
- ➢ les hyperlipidémies mixtes : TC/TG < 2,5 et TG/TC < 2,5 (type I, IV et V)

Classification internationale	Aspect du sérum à jeun	Critères de formule lipidique chimique (De Gennes)	Anomalies des lipoprotéines	Fréquence parmi les dyslipidémies en %
Type IIa	Clair, limpide	A : Hypercholestérolémie essentielle TC ↑↑↑ TG N 1) Forme monstrueuse cutanéo-tendineuse de xanthomatose hypercholestérolémique familiale 2) Forme majeure : xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale 3) Forme mineure : d'expression permanente purement biologique et occasionnellement cardio-vasculaire	↑ LDL	40
Type I	Surnageant crémeux, infranageant clair	B : Hypertriglycéridémie majeure TC N ou ↑ TG ↑↑↑ 1) Hypertriglycéridémies exogènes dépendantes des graisses	↑ chylomicrons	< 1
Type IV	Trouble à lactescent	2) Hypertriglycéridémies endogènes indépendantes des graisses TC ↑ TG ↑↑↑ -soit glucidodépendant	↑ VLDL	30

		-soit éthanolodépendant -soit liées à d'autres facteurs (pléthore et/ou surcharge calorique globale)		
Type V	Surnageant crèmeux, infranageant opalescent	3) Hypertriglycéridémies exogènes et endogènes TC ↑ TG ↑↑↑	↑ chylomicrons ↑ VLDL	< 1
Type IIb	Opalescent, légèrement trouble	C : Hyperlipidémie mixte TC ↑↑↑ TG ↑↑ 1) Forme majeure : avec ou sans xanthomatose tubéreuse pure 2) Forme mineure : d'expression permanente purement biologique et occasionnellement cardio-vasculaire	↑ LDL ↑ VLDL	30
Type III	Trouble	Dys-béta-lipoprotéinémie TC ↑↑ TG ↑↑	↑ IDL ↑béta VLDL	< 1

Figure 6 : Classification des dyslipidémies (1.)

1.2.Définition de l'hypercholestérolémie. **1. 10.**

On parle d'hypercholestérolémie lorsque le taux de LDL-c sanguin est augmenté. L'HC augmente le risque cardiovasculaire. En effet, ces taux augmentés de cholestérol vont entraîner le développement de l'athérosclérose et engendrer des complications cardiovasculaires telles que l'angor, l'infarctus du myocarde, l'AVC ou des artériopathies.

L'hypercholestérolémie (IIa) comporte deux formes :

- une forme polygénique : en principe non familiale, en rapport avec des erreurs de régime (trop riche en cholestérol et en graisses saturées) et peut-être quelques anomalies génétiques. Elle pourrait être liée à une conjonction d'anomalies génétiques mineures capables d'entraîner une HC surtout sous l'influence de facteur environnementaux (obésité, régime riche en graisses saturées et/ou en cholestérol). Une alimentation riche en cholestérol entraînerait plutôt une diminution du nombre de LDL-R, tandis qu'une alimentation riche en graisses saturées entraînerait une diminution de l'affinité des LDL-R.

- une forme familiale : elle comporte 3 gradations :
  - une forme mineure, dans laquelle le cholestérol total est entre 2,40 et 4 g/L
  - la xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale (forme hétérozygote), où le cholestérol total se situe entre 4 et 6 g/L
  - la xanthomatose cutanéo-tendineuse (forme homozygote), où le cholestérol total est entre 6 et 12 g/L

  Cette forme familiale possède une transmission génétique autosomique dominante monogénique.

Quelle que soit la forme de l'HC, le bilan lipidique reste le même : augmentation du TC par augmentation de la fraction athérogène (LDL-c et apo-B), TG normaux, HDL-c normal ou diminué.

2.Dépistage.

2.1.Qui et quand dépister ? **9. 13. 15.**

Des antécédents familiaux de cholestérol élevé et/ou un historique de maladie coronarienne prématurée chez des parents du premier degré (avant 50 ans chez un homme et avant 60 ans chez une femme) justifie un soupçon d'hypercholestérolémie familiale (HCF). Le dépistage systématique à l'âge de 9 à 11 ans, avec profil lipidique est recommandé pour identifier tous les enfants avec une HCF. A ce jeune âge, le LDL-c discrimine ceux avec ou sans HCF particulièrement bien. Le dépistage doit s'effectuer plus tôt en présence d'antécédents familiaux positifs pour l'HCF ou de maladie coronarienne prématurée, ou en présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire majeurs.

L'HCF peut être suspectée chez les enfants, adolescents ou jeunes adultes lorsque les taux de LDL-c à jeûn sont ≥ 1,60 g/L ou les taux de non-HDL-c ≥ 1,90 g/L (non-HDL-c : TC – HDL-c, marqueur pour les particules contenant l'apo-B). Chez les adultes de plus de 20 ans, l'HCF est suspectée quand les taux de LDL-c à jeûn sont ≥ 1,90 g/L ou les taux de non-HDL-c ≥ 2,20 g/L.
Dans la population générale, la probabilité d'HCF est d'environ 80% quand les taux de LDL-c sont ≥ 2,50 g/L chez des personnes âgées de 30 ans et plus, ≥ 2,20 g/L chez les personnes âgées de 20 à 29 ans et ≥ 1,90 g/L chez les personnes de moins de 20 ans.

Les signes cliniques tels que les xanthomes tendineux, arc cornéen et xanthomes tubéreux devraient inciter les praticiens à soupçonner fortement une HCF et à obtenir des mesures lipidiques si ce n'est déjà fait.

Le dépistage en cascade est un processus de recherche des familles pour identifier les personnes à risque de maladie génétique et il implique le dépistage des membres de la famille. Trop peu de patients sont diagnostiqués HCF. La stratégie la plus efficace pour diagnostiquer les patients HCF est de dépister les proches de patients déjà diagnostiqués HCF. La cascade de dépistage consiste à tester les taux de LDL-c de tous les parents au premier degré du patient diagnostiqué HCF. Il y a une probabilité de 50 % de détection chez les parents du premier degré, 25 % chez les parents au second degré et 12,5 % au troisième degré. Dans les familles où la mutation pathogène a été identifiée, les tests génétiques peuvent aussi faire partie du dépistage en cascade. Cette méthode aidera à identifier de nouveaux cas d'HCF. Au fur et à mesure du dépistage en cascade, les nouveaux patients HCF identifiés fournissent des parents supplémentaires qui devront être pris en compte pour le dépistage.

2.2.Examens. **9. 16.**

2.2.1.Quels examens ?

Le bilan de première intention doit consister en une EAL (exploration d'une anomalie lipidique) comportant la détermination des concentrations de TC, TG et HDL-c par une méthode adéquate, afin de permettre le calcul du LDL-c par la formule de Friedewald.

LDL-c (g/L) : TC – HDL-c – TG/5 ou LDL-c (mmol/L) : TC – HDL-c – TG/2,2

Ce calcul n'est possible que si les TG sont inférieurs à 4 g/L (4,6 mmol/L). Si les TG sont supérieurs, quel que soit le niveau du TC, le LDL-c ne peut pas être calculé (un dosage direct est possible), on est en présence d'une hypertriglycéridémie qui doit faire l'objet d'une prise en

charge adaptée.

Chez un patient sans facteur de risque, le bilan lipidique sera considéré comme normal avec un LDL-c < 1,6 g/L, TG < 1,5 g/L et HDL-c > 0,4 g/L. Il n'est pas justifié de répéter le bilan, sauf en cas d'apparition de facteur de risque cardiovasculaire.

2.2.2.Les conditions de prélèvement.

Le bilan lipidique doit être réalisé après un jeûne de 12 heures. En cas de valeurs anormales, une confirmation est indispensable.
Après un accident coronarien aigu (infarctus du myocarde, angor instable) ou avant un examen invasif (coronarographie, angioplastie), le bilan doit être réalisé au plus tard 24 heures après le début de la douleur thoracique ou avant l'examen ou 2 mois plus tard.

2.3.Le diagnostic. **12. 13. 14. 15.**

2.3.1.Le diagnostic biochimique.

La variation normale des taux sanguins de cholestérol chez un individu au fil du temps est d'environ 6% et les mesures en laboratoires sont parfois imprécises. Pour ces raisons, au moins 2 mesures élevées du cholestérol sanguin sont nécessaires avant qu'un diagnostic d'HC soit fait. Les taux de cholestérol varient avec l'âge et le sexe et ils sont spécifiques de la population. Le niveau seuil pour le diagnostic doit donc être idéalement spécifique du sexe, de l'âge et de la population. Chez les patients HCF, les taux de HDL-c sont normaux ou bas, il est donc plus spécifique de faire le diagnostic en utilisant les taux de LDL-c.
Toutefois, les taux de cholestérol seuls ne sont pas suffisants pour confirmer un diagnostic d'HCF car la gamme des taux de cholestérol sanguin dans l'HCF chevauche celle de l'HC polygénique multifactorielle, conduisant à des taux de faux-positifs et de faux-négatifs entre 8 et 18%. Les points limites de diagnostic peuvent être affinés en tenant compte de l'âge et doivent être spécifiques des populations particulières.

2.3.2.Le diagnostic clinique.

Une définition diagnostic de l'HCF qui complète les mesures du cholestérol avec les signes cliniques et l'historique familial est devenue largement utilisée.
La présence de xanthomes tendineux est l'élément clé dans le diagnostic « définitif » de l'HCF selon les critères du Simon Broome Register. Les critères du Simon Broome Register permettent de distinguer les HCF « définitives » des HCF « possibles ». Les xanthomes tendineux sont essentiellement pathognomoniques de l'HCF, mais ils se produisent chez moins de la moitié des patients HCF. L'arc cornéen est seulement indicatif de l'HCF s'il est présent avant l'âge de 45 ans.

Une histoire familiale d'hyperlipidémie ou de maladie coronarienne prématurée ne confirme pas une cause génétique ou un modèle monogénique hérité. La spécificité de l'historique familial de maladie coronarienne dépend fortement de la prévalence des maladies coronariennes dans la population étudiée. Ainsi, il y aura une spécificité élevée dans les régions à faible prévalence (comme les pays méditerranéens), mais une faible spécificité quand la maladie coronarienne est fréquente (en Europe du nord).

Le diagnostic clinique d'un patient HCF hétérozygote peut être fait si l'un des critères suivants est présent chez un parent du premier degré du patient :

- xanthomes tendineux,
- arc cornéen avant 45 ans avec LDL-c ≥ 1,90 g/L,
- LDL-c ≥ 2,50 g/L chez les sujets de 18 ans et plus ou ≥ 1,90 g/L si moins de 18 ans,
- LDL-c entre 1,90 et 2,49 g/L sur au moins 2 mesures.

2.3.3.Le diagnostic génétique.

Un diagnostic définitif de l'HCF peut être fait en utilisant des méthodes de criblages des mutations ADN. A l'heure actuelle ces méthodes sont relativement coûteuses. Cependant, une fois la mutation en cause trouvée, des tests moléculaires peu chers sont possibles pour tester les parents.

Bien que le faible taux de détection des tests génétiques puisse être dû en partie à l'insensibilité des méthodes ou parce que tous les gènes LDLR, APOB et PCSK9 ne sont pas sélectionnés, il est sans doute aussi le résultat d'erreurs de diagnostic en utilisant les critères cliniques et le cholestérol sanguin. Autrement dit, beaucoup de patients cliniquement diagnostiqués avec une HCF n'ont pas une cause monogénique à leur hyperlipidémie. Un taux plus élevé de détection de mutations a été rapporté chez les patients HCF « définitifs » (c'est-à-dire avec xanthomes tendineux) que chez les patients HCF « possibles » (86% versus 50% ou moins).

L'identification de la mutation causant l'HCF dans une famille permet un diagnostic sans équivoque, et le problème de diagnostic causé par le chevauchement des taux de cholestérol entre population générale et sujets HCF pourrait être éradiqué, éliminant ainsi les faux-négatifs.

3.L'hypercholestérolémie familiale.

3.1.Histoire de la maladie. **6. 15. 17. 18.**

L'hypercholestérolémie familiale est le plus fréquent des troubles héréditaires monogéniques dans la population générale. Cependant, certaines populations dans le monde ont une prévalence beaucoup plus élevée en raison d'un « effet fondateur ». C'est le cas des Canadiens français, des chrétiens Libanais, des Finlandais, et de trois populations en Afrique du Sud , les Afrikaners néerlandais, les juifs askénases et les Indiens d'Asie. Il a été estimé qu'il y avait 10 millions de personnes avec une HCF dans le monde. Parmi celles-ci, moins de 10% sont diagnostiqués et moins de 25% sont traités avec des médicaments hypolipémiants.

C'est en 1938 que Carl Müller décrit l'HCF comme « une erreur de naissance de métabolisme » qui produit de forts taux de cholestérol et des infarctus du myocarde chez de jeunes enfants. Il en conclut que la transmission est autosomique dominante.
En 1964, Khachadurian montre qu'il existe deux formes : la moins sévère hétérozygote et la plus sévère homozygote.

La forme hétérozygote porte une seule copie d'un gène mutant du LDL-R. C'est assez commun, l'incidence est de 1 personne sur 500. Les personnes hétérozygotes présentent une déficience de 50% de leurs LDL-R ce qui entraîne un taux de LDL dans le sang à la naissance 2 fois plus élevé que la normale. Ces individus commencent à avoir des attaques cardiaques à partir de 30 ans et développent fréquemment des sténoses aortiques.

Les personnes homozygotes héritent de 2 gènes mutants du LDL-R (un de chaque parent). 55% des homozygotes sont des doubles hétérozygotes (une anomalie différente provenant de chacun des parents) et 45% sont de vrais homozygotes (2 chromosomes avec la même anomalie).
Cette forme est beaucoup plus rare, 1 personne sur 1 million.
Les taux de LDL-c à la naissance sont 6 à 10 fois plus élevés que la normale. Ils ont souvent des attaques cardiaques durant leur enfance et ils développent souvent des sténoses aortiques. En effet, les enfants présentent une athérosclérose diffuse prédominante au niveau coronaire. L'athérome est important au niveau de la racine de l'aorte allant jusqu'à un rétrécissement aortique et au niveau de l'ostia coronaire, conduisant à des cas de mort subite. La survie est exceptionnelle après 20 ans sans traitement

3.2.Manifestations cliniques. **11. 14. 15.**

L'HC se manifeste par des dépôts extravasculaires de cholestérol. Selon la sévérité de l'HC, les signes ne sont pas les mêmes.

Dans la forme mineure et la forme polygénique, cela se réduit souvent à :

- un arc cornéen : c'est un dépôt de cholestérol se formant à la périphérie de la cornée et laissant entre la cornée et la sclérotique 1 ou 2 mm de cornée saine. Il est souvent très blanc et n'a d'intérêt que s'il est retrouvé chez un sujet de moins de 45 ans (arc cornéen juvénile).
- un xanthélasma : ce sont des dépôts jaunâtres au niveau des paupières supérieures et/ou inférieures, près de l'angle interne de l'œil, souvent en « monture de lunettes », de coloration jaune liée au dépôt de bêta-carotènes véhiculé par les LDL.

Ces deux signes ne sont pas spécifiques de l'HCF mais sont présents plus tôt chez les patients atteints que chez ceux ayant des taux élevés de cholestérol sans lien génétique.

Dans la xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale, on peut observer un arc cornéen, un xanthélasma mais aussi un ou plusieurs xanthomes tendineux qui siègent en deux territoires d'élection : les tendons extenseurs des doigts de la main et les tendons d'Achille. On les retrouve aussi mais moins souvent au niveau des tendons du triceps et sur la tubérosité du tibia au site d'insertion des tendons du genou. L'accumulation de cholestérol est profonde dans les tendons et une grande partie du gonflement est fibreux, provoquant une sensation douloureuse. Les xanthomes localisés sur le dos des mains sont généralement nodulaires ou fusiformes, et comme ils recouvrent les articulations, peuvent se sentir aussi durs que des os, en particulier quand le poing est serré. Ce signe est rare avant 20 ans, le plus souvent il se manifeste entre 20 et 30 ans.

Dans la forme homozygote, le signe principal est l'apparition de xanthomes cutanés qui siègent en n'importe quel point du revêtement cutané, mais surtout au niveau de la région fessière et de la face d'extension des coudes et des genoux. Ils peuvent exister dès la naissance. En revanche, l'arc cornéen, le xanthélasma et les xanthomes tendineux n'apparaissent guère avant l'âge de 8-10 ans.

3.3.Le récepteur LDL.

3.3.1.Structure et fonction. **11. 19. 20. 21. 22. 23. 24.**

Le récepteur des LDL (LDL-R) est une glycoprotéine, se trouvant à la surface des cellules, de 160 kDa, composée de 839 acides aminés. Ce récepteur permet la liaison spécifique,

l'assimilation et la dégradation des lipoprotéines plasmatiques contenant l'apo-B100 ou l'apo-E.

Il est constitué de 5 domaines fonctionnels qui sont les suivants :

- domaine de liaison du ligand
- domaine d'homologie avec le précurseur de l'epidermal growth factor (EGF)
- domaine de liaison des chaînes de glucides
- domaine transmembranaire
- domaine cytoplasmique

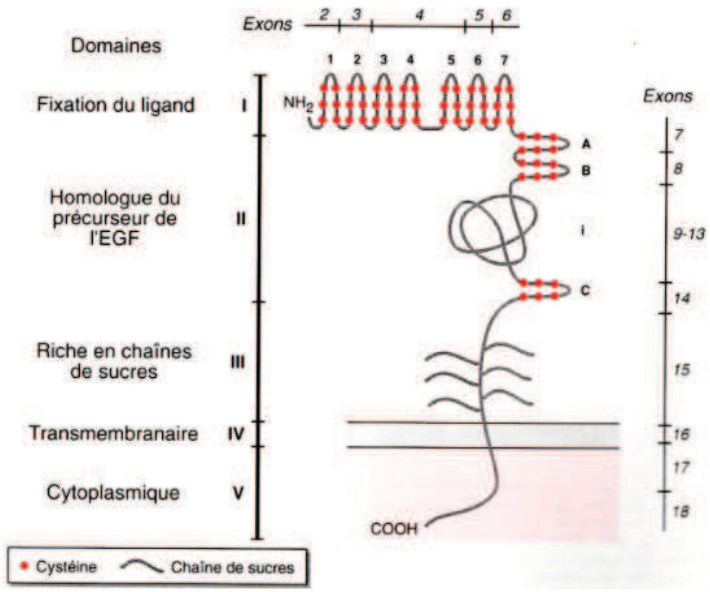


Figure 7 : Correspondance entre les domaines protéiques et les exons du gène du LDL-récepteur (23.)

Le récepteur mature contient de nombreux ponts disulfures qui lui confère une très grande stabilité

Le domaine de liaison est riche en cystéine. Il contient des répétitions comprenant chacune un triplet chargé négativement (Ser-Asp-Glu) à leur extrémité COOH-terminale qui est important pour la liaison au ligand. L'apo-B100 et l'apo-E ont des séquences différentes mais chacune possède un petit segment riche en acides aminés basiques ce qui permet d'assurer une liaison avec les triplets chargés négativement.
Le domaine d'homologie avec le précurseur de l'EGF est nécessaire pour la dissociation de la lipoprotéine du récepteur dans l'endosome pendant le recyclage du récepteur. De plus, il sert à positionner le domaine de liaison du ligand pour qu'il puisse se lier aux LDL à la surface de la cellule.
Le domaine cytoplasmique de l'extrémité COOH-terminale participe à l'internalisation du complexe LDL-LDL-R qui sera la première étape du métabolisme du récepteur LDL, grâce à une séquence signal.

3.3.2.Le Métabolisme du récepteur-LDL.

3.3.2.1.Synthèse. **19. 20. 22. 23. 24.**

Le LDL-R est synthétisé dans le réticulum endoplasmique rugueux sous forme de précurseur

qui poursuit sa maturation dans l'appareil de Golgi.
Le gène du LDL-R se situe sur le bras court du chromosome 19, il s'étend sur 45 kbases et présente 18 exons séparés par 17 introns. Il existe une corrélation entre les exons dans le gène et les domaines fonctionnels dans la protéine.

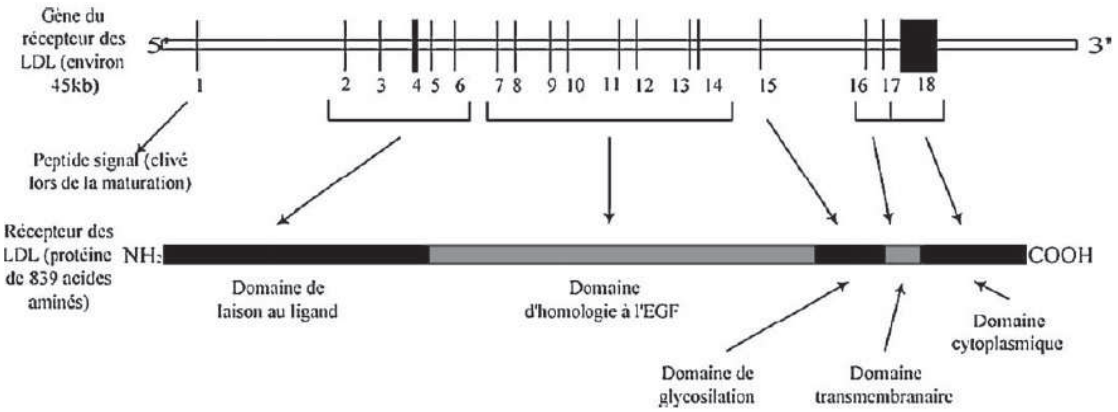


Figure 8 : Structure du gène du LDL-R (22.)

L'exon 1, une fois transcrit, exprime une séquence de reconnaissance appelée « séquence signal ». Il est composé de 21 acides aminés hydrophobes. Cette séquence permet d'adresser le ribosome de synthèse du récepteur à la membrane du réticulum endoplasmique.
Les exons 2 à 6 qui composent le domaine de liaison sont composés de 292 acides aminés, dont 7 séquences répétitives de 40 acides aminés riches en cystéine. Ce domaine présente une forte homologie avec la fraction 9 du complément.
Les exons 7 à 14 correspondant au domaine d'homologie avec le précurseur de l'EGF sont constitués de 400 acides aminés, comprenant 3 répétitions A, B et C de 40 acides aminés chacune riche en cystéine. Les répétitions A et B sont séparées de C par 5 copies d'une répétition de 40 à 60 acides aminés.
Le domaine de glycosylation issu de l'exon 15, comprend 58 acides aminés et est riche en thréonine et en sérine.
L'exon 16 et l'extrémité 5' de l'exon 17 constituent le domaine transmembranaire composé de 22 acides aminés hydrophobes.
Le dernier domaine, le domaine cytoplasmique, est exprimé par l'extrémité 3' de l'exon 17 et l'exon 18. Il comporte 50 acides aminés et contient un motif tétrapeptidique (Arg-Pro-Val-Tyr) servant de signal pour la migration des récepteurs vers les puits tapissés de clathrine impliqués dans l'internalisation des particules LDL.

Une fois le récepteur arrivé à maturité, il est transporté jusqu'à la surface de la cellule où il pourra se lier aux lipoprotéines.

3.3.2.2.Cycle métabolique du récepteur LDL. **18. 19. 24. 26.**

Le récepteur est exposé à la face externe de la membrane cytoplasmique de la cellule. Les récepteurs qui ont fixé des particules LDL se regroupent à la surface de la membrane plasmique. La membrane s'invagine pour former des puits tapissés de clathrine. Ces puits se referment pour former des vésicules qui vont fusionner entre elles pour donner naissance à des endosomes. L'endosome fusionne alors avec un lysosome contenant des enzymes inactives. Lorsque le pH devient acide, les enzymes deviennent actives. Le complexe LDL/LDL-R se dissocie. La protéine est hydrolysée en acides aminés et les esters de cholestérol sont hydrolysés par une lipase qui libère du cholestérol. Les LDL-R libérés lors de

la digestion des LDL se regroupent pour former des vésicules de recyclage et regagnent la surface de la cellule où ils peuvent de nouveau se lier à des LDL et recommencer un autre cycle d'internalisation.

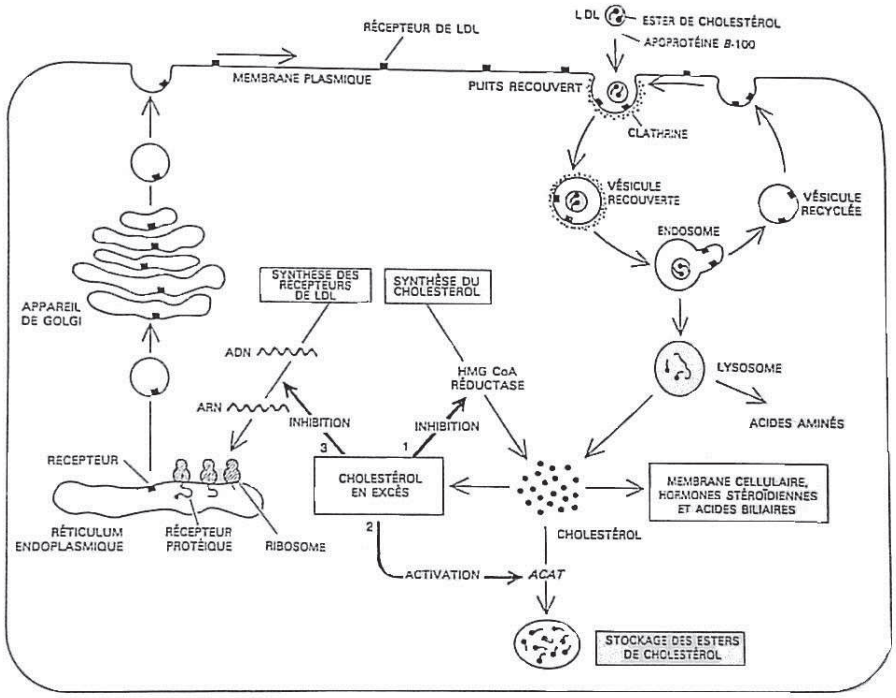


Figure 9 : Cycle métabolique du LDL-R (26.)

3.3.2.3.Régulation de la synthèse du récepteur LDL. **18. 25.**

La régulation de la synthèse des LDL-R s'effectue grâce à un système de rétrocontrôle. Quand la quantité de cholestérol de la cellule augmente, il y a une diminution de synthèse de LDL-R (par suppression de la transcription du gène du récepteur LDL) et de cholestérol endogène (due à une diminution d'activité de l'HMGCoA réductase) ainsi qu'une augmentation de l'activité de l'ACAT (ce qui permet le stockage du cholestérol dans le cytoplasme).

Si la cellule manque de cholestérol, elle synthétisera des récepteurs afin de capter le cholestérol circulant. C'est via ce mécanisme qu'agissent certains hypocholestérolémiants, comme les statines qui empêchent la synthèse endogène du cholestérol, forçant les cellules à utiliser le cholestérol circulant.

Ce mécanisme de rétrocontrôle est régulé par les facteurs de transcription SREBPs (sterol regulatory element-binding protein) qui activent la transcription du gène du LDL-R lorsque le taux de cholestérol est bas. SREBP-2 est l'activateur majeur du gène récepteur LDL.
Le SREBP est synthétisé dans la membrane du réticulum endoplasmique sous forme d'un précurseur. Il est transféré vers l'appareil de Golgi. Du coté cytosolique de la membrane de l'appareil de Golgi, il subit l'action de 2 protéases qui permettent le clivage de la protéine et donc la libération d'un fragment : le SREBP mature. Ce fragment peut alors entrer dans le noyau et activer la transcription du gène codant le récepteur LDL ainsi que celui codant l'HMGCoAR.
Ainsi, quand le cholestérol pénètre dans la cellule, il bloque le transport de SREBP vers le Golgi, ce qui empêche le clivage et donc la transcription du gène. Le nombre de récepteurs LDL diminue ainsi que la synthèse endogène.

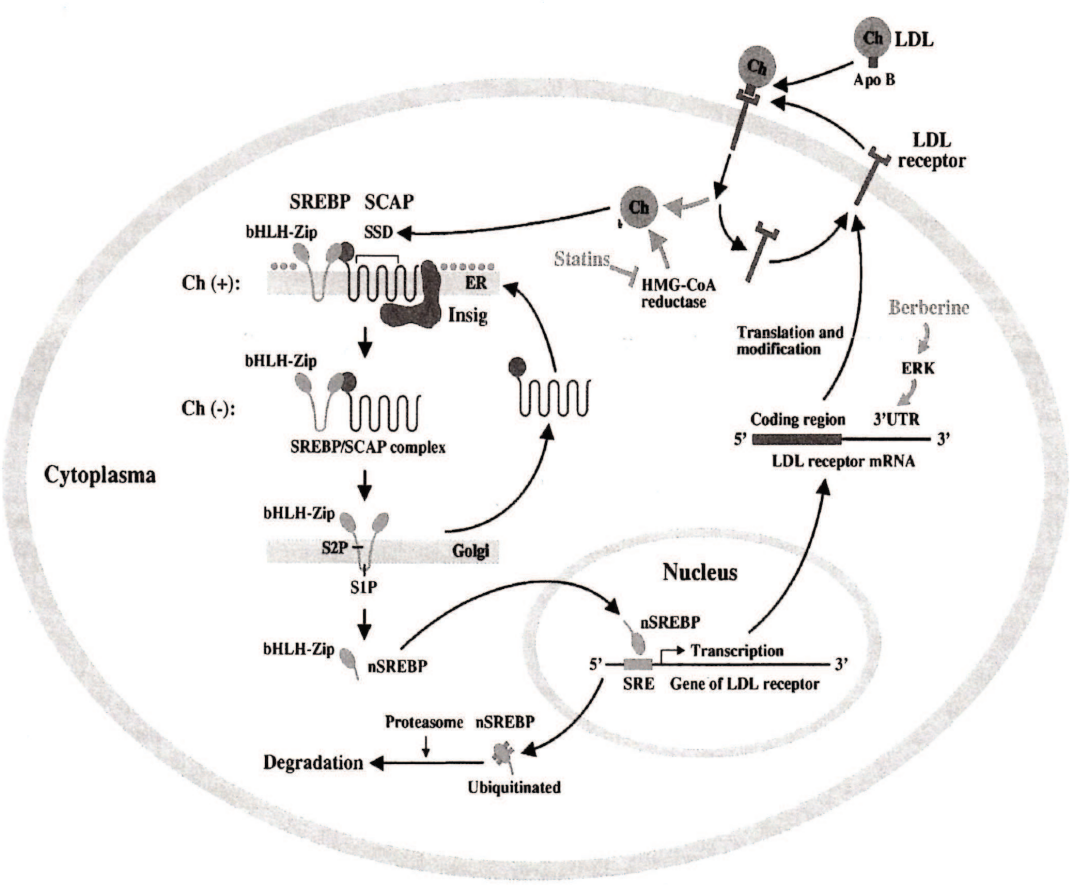


Figure 10 : Régulation intracellulaire de la synthèse
du LDL-R (25.)

3.4.Les mutations du gène du récepteur LDL. **11. 19. 20. 21. 27. 28.**

Les nombreuses études menées au sein de la population d'HCF ont mis en évidence plus de 1600 mutations du LDL-R. Ces mutations sont classées comme il suit :

- 90,6% de point mutation :
  - 72,6% de substitution (dont 83% de mutations faux-sens et 17% de mutations non-sens),
  - 14,4% de délétions,
  - 6,3% d'insertions ou duplications
  - 6,8% de substitution au niveau des introns principalement au niveau des sites d'épissage.
- 8,5% de réarrangements majeurs
- 0,8% de mutations au niveau du promoteur

Les différentes mutations ont un impact différent sur l'activité du LDL-R.
Brown et Goldstein ont été les premiers à étudier chaque type de mutation du gène et son impact sur l'activité du LDL-R.
Les différentes mutations sont classées en 5 groupes selon l'étape du métabolisme du récepteur qu'elles touchent : la synthèse, le transport, la liaison au ligand, l'internalisation et le recyclage.

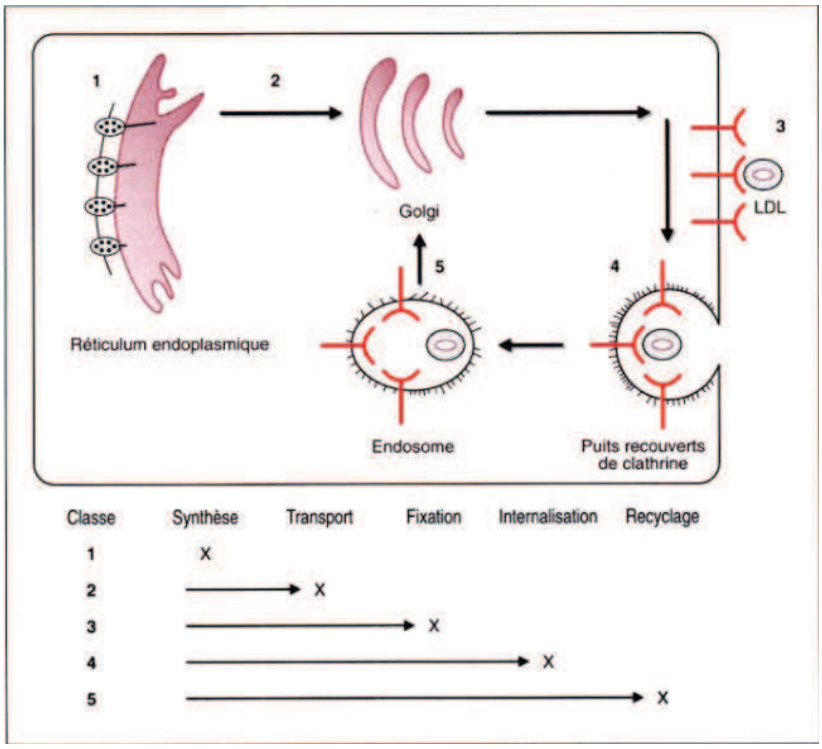


Figure 11 : Les différentes classes de mutation du LDL-R (23.)

3.4.1.Les mutations de classe 1 : allèles nuls.

Les mutations de classe 1 sont caractérisées par une absence de synthèse des récepteurs, ils ne sont pas immunologiquement détectés. Les cellules porteuses d'une mutation de classe 1 montrent une activité du LDL-R inférieure à 2% de l'activité normale.

3.4.2.Les mutations de classe 2.

Les mutations de classe 2 sont caractérisées par la synthèse de récepteurs qui voient leur transport entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi aboli (classe 2A) ou ralenti (classe 2B). Normalement les récepteurs sont synthétisés dans le réticulum endoplasmique sous la forme de précurseurs partiellement glycosylés. Puis ils migrent vers l'appareil de Golgi avant de rejoindre la surface de la cellule.

3.4.3.Les mutations de classe 3.

Les mutations de classe 3 sont dues à un défaut de liaison aux lipoprotéines. Les récepteurs sont correctement synthétisés et transportés mais ils ne se lient pas normalement aux ligands du récepteur que sont l'apo-B et l'apo-E. Le LDL-R peut fixer les LDL (apo-B) et les VLDL (apo-E et apo-B). Il possède une meilleure affinité pour les VLDL car elles contiennent de multiples copies de l'apo-E alors que les LDL ne contiennent qu'une copie de l'apo-B et pas d'apo-E. C'est pour cette raison que certaines protéines mutées gardent leur capacité à se lier aux VLDL.

3.4.4.Les mutations de classe 4.

Les mutations de classe IV permettent la synthèse de récepteurs qui se lient normalement au ligand mais qui ne s'internalisent pas dans les puits tapissés de clathrine après cette liaison.

Dans ce type de mutation , il a été montré que les récepteurs sont distribués de façon diffuse sur la surface de la cellule. Cela démontre que le regroupement des récepteurs dans les puits tapissés de clathrine est nécessaire pour l'endocytose du complexe LDL-R/ligand.
Ces mutations de classe 4 touchent les trois derniers exons (16, 17 et 18). Lorsque la mutation ne touche que le domaine cytoplasmique, on parle de mutation de classe 4A. Si le domaine transmembranaire et le domaine cytoplasmique sont tous les deux touchés, on parle de mutation de classe 4B.

3.4.5.Les mutations de classe 5.

Lors de mutations de classe 5, le récepteur se lie et internalise la lipoprotéine dans les puits tapissés de clathrine mais le complexe LDL-R/ligand ne se dissocie pas, ce qui empêche le recyclage du récepteur à la surface de la cellule.
Ce type de mutation touche le domaine d'homologie avec le précurseur de l'EGF. Ce domaine est le médiateur de la dissociation acide-dépendante du récepteur et du ligand dans le lysosome. Si cette dissociation ne s'effectue pas, le complexe est détruit et le récepteur manque le recyclage vers la surface.

3.4.6.Les mutations au niveau du promoteur du gène LDL-R.

Seulement 7 mutations ont été répertoriées dans les zones de régulation de la transcription du gène. Cela est dû à la petite taille de ces zones (une quarantaine de paires de bases).
La région du promoteur comprend 3 répétitions, 2 séquences TATA et plusieurs sites pour initier la transcription. Les répétitions 1 et 3 contiennent des séquences pouvant être reconnues par le facteur de transcription Sp1. Leur rôle est de maintenir un taux de transcription du gène du LDL-R normal mais ils ne sont pas suffisants pour avoir un taux élevé de transcription. Pour cela, la répétiton 2 est nécessaire. Elle comporte un élément de 10 paires de bases appelé « sterol regulatory element ». En absence de stérol tel que le cholestérol, le SRE agit en synergie avec les deux sites Sp1 pour promouvoir la transcription. Le SRE perd son activité en présence de stérol.

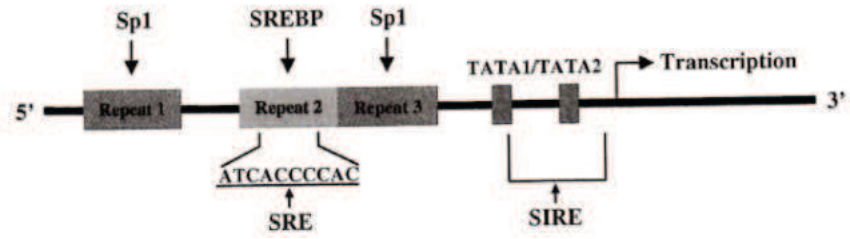


Figure 12 : Promoteur du gène du LDL-R (25.)

3.5.Les mutations du gène de l'apo-B100. **11. 22. 29. 30. 31. 32.**

En 1987, Innearity a montré la contribution de mutations portées par le gène codant pour l'apo-B au phénotype de l'HCF appelé *Familial ligand Defective apolipoproteinB-100* (FDB), suite à la découverte de patients HC ayant des LDL-R normaux.

Tout défaut de ce gène cause un phénotype hypercholestérolémique FDB, le LDL-c n'arrive pas à se lier à son ligand en raison d'une anomalie de l'apo-B et reste en circulation. Sur le plan biologique, le FDB est indiscernable de l'HCF hétérozygote, si ce n'est qu'elle est

généralement moins sévère (cholestérolémie plus modérée et apparition des lésions vasculaires légèrement retardée).

Le gène de l'apo-B est localisé sur le chromosome 2p23-24, il comprend 29 exons et 28 introns. L'apo-B possède un domaine C-terminal qui comprend le site d'interaction avec les LDL-R.

Plusieurs mutations ont été identifiées et elles altèrent les propriétés de fixation de l'apo-B. Elles touchent surtout l'exon 26.
La mutation la plus fréquente et la mieux caractérisée est la mutation faux-sens R3500Q (Arg3500Gln). Elle entraîne le remplacement de l'arginine en position 3500 par la glutamine. Elle induit un changement de conformation qui retentit sur le site de liaison au LDL-R et entraîne une diminution de la captation de LDL. Elle est commune en Europe.

D'autres mutations moins fréquentes ont été décrites telles que :

- mutation faux-sens R3531C
- substitution en 3500 tryptophane à la place de l'arginine (R3500W), rare en Europe mais fréquente dans la population chinoise.
- mutation R3500G

Comme l'HCF, la FDB est caractérisée par des taux élevés de LDL-c, des TG normaux, des xanthomes tendineux et une athérosclérose prématurée. La concentration moyenne de LDL-c est d'environ 100 mg/dL de plus que chez les patients contrôles du même âge. Les particules LDL des homozygotes FDB se lient aux LDL-R avec environ 10% de l'affinité normale et sont retirées de la circulation au taux de 1/3-1/4 de la normale. En conséquence de ce retrait retardé des LDL défectueuses, les LDL circulantes chez les hétérozygotes FDB contiennent significativement plus de particules portant le mutant-apo-B que de particules portant l'apo-B normale. Le taux plus faible de LDL-c chez les patients FDB que chez les patients HCF résulte d'un taux réduit de production de LDL. Les patients FDB sont capables d'éliminer les particules précurseurs des LDL car cette élimination est médiée par l'apo-E plutôt que par l'apo-B.

3.6.Les mutations du gène PCSK9. **22. 29. 30. 31. 33.**

Les mutations localisées au niveau des gènes du LDL-R et de l'apo-B n'expliquent pas tous les cas d'HC. Un nouveau locus 1p34-1p32 a été identifié, par Varret en 1999, comme étant impliqué dans le phénotype d'HCF, il s'agit du gène PCSK9 (proproteine convertase subtilin/kexin type 9). Ce gène est principalement exprimé dans le foie, l'iléon, le côlon les reins et le système nerveux central. Il comprend 12 exons et code une sérine protéase impliquée dans l'homéostasie du cholestérol, identifiée par Seidah comme le 9ème membre de la famille des protéines convertases.

Cette enzyme est synthétisée sous forme de préprotéine. La préproPCSK9 perd son peptide signal pour donner un zymogène qui subit un autoclivage dans le réticulum endoplasmique, libérant PSCK9 sous sa forme mature active. PCSK9 se lie au LDL-R pour induire sa dégradation, diminuant ainsi le nombre de récepteurs pour capter les particules LDL circulantes.

Certaines mutations de PCSK9 sont responsables d'une HC (les mutations gain de fonction) alors que d'autres entraînent une diminution du cholestérol plasmatique (les mutations perte de fonction).

Mutations gain de fonction :

- p.S127R : diminution de 35% du nombre de LDL-R
- p.F216L : perte partielle du site de clivage de PCSK9 par la furine (une autre protéine convertase), donc augmentation du nombre de PCSK9 car moins de dégradation par la furine, ce qui entraîne une augmentation du nombre de LDL-R dégradé, d'où une accumulation du LDL-c dans le sang.
- p.D374Y : diminution du clivage de PSCK9 par la furine.
- p.D129G
- p.A168E
- p.R479W, p.N425S, p.R496W : responsables d'une HC sévère

Mutations perte de fonction :

- p.Y142X : délétion de 4/5 de la protéine, instabilité de l'ARNm qui se trouve dégradé de façon précoce.
- p.C679X : délétion des 14 derniers acides aminés, repliement anormal de la protéine, donc rétention de PCSK9 dans le réticulum endoplasmique.
- p.R46L, p.L253F, p.A443T : réduction du LDL-c de 30 à 35%, augmentation du clivage de PCSK9 par la furine.
- p.G106R
- p.N157K
- c.43_insCTG (exon 1) : diminution de 10 à 15mg/dL du LDL-c
- IVS-161C→T (intron 1)
- p.I474V(exon 9)

Les mutations ont des fréquences variables selon les populations.

3.7.Les mutations du gène LDLRAP1. **30. 31. 32.**

Ce gène LDLRAP1 (*LDL-R adaptor protein 1*) code pour une protéine nécessaire à l'internalisation du LDL-R par les cellules du foie médiée par les clathrines.
La protéine LDLRAP1 semble servir de protéine adaptatrice accessoire qui interagit avec le LDL-R via son domaine cytoplasmique grâce à des résidus phosphorotyrosines, permettant au récepteur de s'engager dans le mécanisme des puits de clathrine pour son endocytose. Elle comporte dans sa partie C-terminale 2 autres séquences de liaison : la première qui se lie aux chaînes lourdes des clathrines et la seconde se liant à une sous-unité β2 de l'AP-2(adaptor protein)

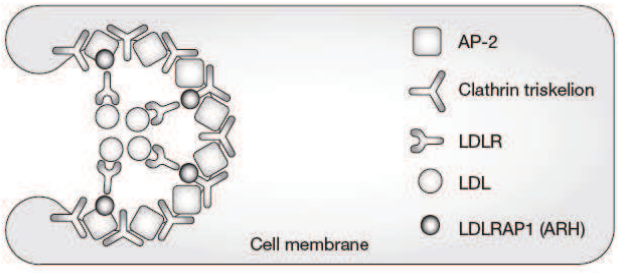


Figure 13 : Les différents acteurs de l'endocytose du LDL-R (31.)

Le premier à décrire l'hypercholestérolémie autosomique récessive (ARH *Autosomal Recessive Hypercholesterolemia*) a été Khachadurian qui avait noté la transmission dans un petit nombre de familles d'un gène récessif plutôt que dominant. Par la suite, des mutations récessives du gène LDLRAP1 ont été signalées.
Les mutations de ce gène ont été observées chez des personnes présentant tous les signes cliniques caractéristiques des homozygotes HCF sauf le défaut du LDL-R, qui lui était tout à fait normal. Le LDL-R est donc produit normalement mais n'arrive pas à être internalisé. Ces personnes présentent des taux de cholestérol entre ceux des hétérozygotes et ceux des homozygotes HCF. Le développement de maladies coronariennes prématurées est retardé par rapport aux homozygotes HCF (pas de maladie coronarienne documentée avant l'âge de 20 ans contrairement aux homozygotes pour lesquels plus de 40% des moins de 20 ans développent une maladie coronarienne).

En résumé, il existe plus de 1600 mutations du LDL-R, ce qui représente environ 85 à 90% des cas d'HCF. La mutation Arg3500Gln de l'APO-B est la cause la plus fréquente de l'HC due à une mutation de l'APO-B, ce qui représente 5 à 10% des cas d'HC dans la population nord-européenne (rare dans les autres populations). Enfin, les mutations gain de fonction de PCSK9 causent moins de 5% des cas d'HC dans la plupart des études.

Troisième partie : Prise en charge du patient hypercholestérolémique.

1.La mise en place d'un schéma de prise en charge.

1.1.Les facteurs de risque cardiovasculaire. **7. 10. 16.**

L'HC ne frappe pas au hasard. Des facteurs de risque lipidique et non lipidique y prédisposent. Les facteurs de risque non lipidique sont modifiables (environnementaux) ou non modifiables (génétiques). Les facteurs de risque modifiables peuvent faire l'objet d'une prise en charge médicale afin de réduire le risque global, tout comme les facteurs de risque lipidique. A cela s'ajoute les facteurs de risque non modifiables sur lesquels aucune action n'est possible.

1.1.1.Les facteurs de risque lipidique.

Les facteurs de risque lipidique sont le HDL-c, le LDL-c, les TG.

- Le HDL-c :

Un HDL-c bas, c'est-à-dire inférieur à 0,40 g/L, est un facteur de risque indépendant de maladie coronarienne. De forts liens de preuves ont été trouvés entre de faibles taux de HDL-c et une mortalité augmentée du fait de maladies coronariennes. Les données des études montrent qu'une diminution de 1% du HDL-c est associée à une augmentation de 2,3% du risque de maladie coronarienne. Un taux de HDL-c bas est corrélé avec la présence d'autres facteurs, le plus souvent une augmentation des TG et des LDL petites et denses. Cette association HDL-c bas, TG élevés, LDL petites et denses est connue sous le nom de triade lipidique. Les causes d'un taux bas de HDL-c sont à 50% liées à la variabilité génétique, les autres 50% viennent de surpoids, obésité, tabagisme, alcool, diabète …

A l'inverse, des taux élevés de HDL-c traduisent un risque réduit et un taux de HDL-c $\geq$ 0,60 g/L est considéré comme un facteur protecteur.

Un taux élevé de HDL-c est protecteur de plusieurs façons :

- Le HDL-c est responsable du transport reverse du cholestérol. Donc, tant que le transport reverse est en mesure de dépasser l'accumulation de cholestérol dans les parois vasculaires, la progression de l'athérosclérose est empêchée.
- Le HDL-c peut réduire l'oxydation des LDL via l'activité de 2 enzymes constitutives (la paraoxonase et la platelet activating factor acetylhydrolase), ce qui les rend moins athérogènes.
- Le HDL-c inhibe l'apoptose des cellules endothéliales et stimule la prolifération des cellules endothéliales le long de zones dénudées de la paroi vasculaire.
- Le HDL-c peut inverser le dysfonctionnement des cellules endothéliales en stimulant l'activité de l'oxyde nitrique synthase (augmentation de la vasodilatation).
- Le HDL-c diminue les molécules d'adhésion endothéliale (VCAM, ICAM), ce qui diminue l'infiltration leucocytaire et la progression de l'inflammation dans les parois des vaisseaux sanguins.

- Le LDL-c :

Les enquêtes épidémiologiques incriminent les taux élevés de LDL-c comme étant athérogènes. Des études réalisées dans différentes populations révèlent que les personnes ayant des niveaux plus élevés de cholestérol ont plus d'athérosclérose et de maladies

coronariennes que celles ayant des niveaux plus faibles. Les taux de LDL-c inférieur à 1 g/L tout au long de la vie sont associés à un risque très faible de maladies coronariennes, ils peuvent être dits optimaux. Même quand les taux de LDL-c sont quasi-optimaux (1-1,29 g/L), l'athérogénèse survient. A des niveaux à la limite élevée (1,30-1,59 g/L), l'athérogénèse se produit à un taux significatif, alors qu'à des taux élevés (1,60-1,89 g/L) et très élevés (1,9 g/L et plus), elle est nettement accélérée.

Des données récentes indiquent que le taux élevé de LDL-c contribue à l'instabilité de la plaque d'athérome, et qu'à l'inverse, la baisse du LDL-c stabilise la plaque et réduit la probabilité de syndrome coronarien aigu. Ainsi, un traitement hypocholestérolémiant chez un patient avec athérosclérose avancée vise à stabiliser les plaques ; en revanche l'abaissement du LDL-c tôt dans la vie ralentit le développement des plaques et la fondation de plaque instable. Les études épidémiologiques suggèrent que commencer un traitement hypocholestérolémiant à un âge précoce entraîne une meilleure réduction du risque de maladies coronariennes que quand il est commencé plus tard dans la vie.

- Les TG :

Un taux de TG élevé est un facteur de risque. De nombreuses études épidémiologiques ont rapporté une relation positive entre le taux de TG et l'incidence des maladies coronariennes. Les causes de taux élevés de TG sont le surpoids, l'obésité, le tabagisme, l'alcool, le diabète l'inactivité physique, et des facteurs génétiques. Chez les personnes sans aucun de ces facteurs, les TG sont inférieurs à 1g/L. Avec certains facteurs, le taux peut aller jusqu'à 1,50-1,99g/L. Quand le taux est supérieur à 2g/L, ces facteurs peuvent y contribuer mais les influences génétiques jouent un rôle croissant.

1.1.2.Les facteurs de risque non lipidique.

1.1.2.1.Les facteurs de risque modifiables.

Les facteurs de risque modifiables sont l'hypertension, le tabagisme, le diabète, le surpoids, la sédentarité et l'alimentation athérogène.

- L'hypertension :

L'hypertension artérielle permanente traitée ou non est un facteur de risque. Le NCEP/ATPIII définit l'hypertension catégorique comme une pression artérielle systolique ≥ 140 mm de Hg ou une pression artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg ou l'utilisation actuelle d'un traitement hypotenseur. De nombreuses études ont démontré sans équivoque une puissante association de l'hypertension artérielle au risque de maladie coronarienne. Cette association est valable pour toutes les personnes (homme, femme, jeunes, personnes âgées). Même avec une hypertension inférieure à l'hypertension catégorique, les sujets avec des pressions supérieures à la normale (c'est-à-dire de 130-139 de systolique et/ou de 85-89 de diastolique) courent un risque accru de maladie coronarienne comparés à ceux ayant des valeurs optimales.

- Le tabagisme :

Un tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans est un facteur de risque. La relation entre le tabagisme et le risque de MCV est dose-dépendante et observée chez les hommes comme chez les femmes. Les données des études d'observation suggèrent que l'arrêt du tabac réduit le risque de MCV et que cette réduction commence plusieurs mois après l'arrêt. Des essais cliniques sur la cessation du tabagisme en prévention primaire ont révélé des réductions substantielles du risque d'événements cardiaques chez les sujets ayant arrêté.

- Le diabète :

Le diabète de type II traité ou non est un facteur de risque. Les risques de MCV sont considérablement augmentés avec le diabète, qu'il soit de type I ou II. L'augmentation du risque attribué à l'hyperglycémie est indépendante du surpoids et de la dyslipidémie communément observés chez les diabétiques. Jusqu'à présent, le contrôle amélioré chez les diabétiques n'a pas été définitivement associé à une réduction des MCV, même si une tendance à un avantage a été observée.

- Le surpoids/L'obésité :

Le surpoids est définit par un IMC entre 25 et 29,9 kg/m² et l'obésité par un IMC ≥ 30 kg/m². La plupart des personnes en surpoids ont de la graisse corporelle en excès. Le surpoids et l'obésité prédisposent aux maladies coronariennes ou à un AVC, mais ils sont aussi associés à une plus grande mortalité toute cause. L'étude Framingham (10.) confirme que l'obésité est fortement prédictive des maladies coronariennes. Le risque est particulièrement élevé quand une obésité abdominale est présente (tour de taille supérieur à 102 cm pour l'homme et 88 cm pour la femme). Par ailleurs, les personnes en surpoids ou obèses ont une forte charge d'autres facteurs de risques comme la dyslipidémie (augmentation du LDL-c, HDL-c faible et TG élevés), le diabète ou l'hypertension.

- La sédentarité/L'inactivité physique :

L'inactivité physique est associée à un risque accru de maladies coronariennes. A l'inverse, l'activité physique modifie favorablement plusieurs facteurs de risques ; elle a été signalée comme abaissant le LDL-c et les TG, augmentant le HDL-c, abaissant la pression artérielle et améliorant la sensibilité à l'insuline. La preuve de cette réduction du risque liée à l'activité physique est issue de multiples études d'observation. Les mécanismes par lesquels l'inactivité augmente le risque ne sont pas entièrement compris et sont probablement multifactoriels. Elle réduit la dépense énergétique et contribue probablement au surpoids et à l'obésité ainsi qu'à leurs facteurs de risques associés.

- L'alimentation athérogène :

Des études ont montré que les habitudes alimentaires modifient le risque de maladies coronariennes de base de la population. Dans les populations à haut risque, certains effets adverses de la composition alimentaire sont sans aucun doute liés à des facteurs de risques établis, par exemple les effets d'apports élevés en graisses saturées et en cholestérol sur les taux de LDL-c et les effets des apports élevés en sel sur la pression artérielle. De plus, les habitudes alimentaires semblent influer sur le risque de base au-delà des facteurs de risques connus (les populations qui consomment une alimentation riche en fruits, légumes, graines et acides gras insaturés semblent être à risque plus faible que cela ne peut être expliqué par les facteurs de risque standard).

1.1.2.2.Les facteurs de risque non modifiables.

Les facteurs de risque non modifiables sont l'âge, le sexe et les antécédents familiaux de maladie coronarienne prématurée.

- L'âge :

Le risque de maladie coronarienne augmente fortement avec l'âge chez les hommes et les femmes. A n'importe quel taux de LDL-c, le risque de maladie coronarienne est plus élevé chez une personne âgée que jeune. La principale raison de ce risque accru est que l'âge est le reflet de l'accumulation progressive de l'athérosclérose coronarienne, ce qui est à son tour le reflet de l'exposition cumulée aux facteurs de risques athérogènes connus et inconnus. L'âge

devient un facteur de risque pour les hommes à partir de 50 ans et plus et pour les femmes 60 ans et plus.

- Le sexe :

A n'importe quel âge, les hommes ont un plus grand risque de maladie coronarienne que les femmes. Le risque des femmes recule d'une dizaine d'années derrière celui des hommes. Les raisons de cette différence sont en partie dues à l'imprégnation oestroprogestative des femmes jusqu'à la ménopause.

- Les antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce :

Les maladies coronariennes tendent à se regrouper dans les familles, et un antécédent familial de maladie coronarienne prématurée est un facteur de risque. Le risque relatif de maladie coronarienne chez des parents du premier degré serait de 2 à 12 fois plus élevé que dans la population générale. Le risque augmente avec le nombre de parents primaires touchés et à des âges plus jeunes d'apparition chez les patients. Parmi les parents primaires, il semble que les frères et sœurs des patients aient le plus de risque relatif. Est considéré comme un antécédent familial de maladie coronarienne précoce une maladie coronarienne ou une mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou un parent du 1er degré masculin , ou avant l'âge de 65 ans chez la mère ou un parent du 1er degré féminin.

1.2.Les valeurs cibles. **16.**

Les MCV sont la première cause de mortalité dans les pays développés. Elles représentent en France et dans le monde, un enjeu majeur de santé publique.

1.2.1.La prévention cardiovasculaire.

La prévention cardiovasculaire se conçoit à deux niveaux :

- la prévention primaire concerne les patients sans MCV
- la prévention secondaire concerne les patients qui ont fait une ou plusieurs complications cardiovasculaires (la maladie coronaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs sont les complications, le plus souvent tardives, de l'athérosclérose, phénomène inflammatoire artériel chronique, induit et entretenu par un excès de cholestérol circulant).

Les enseignements des grandes études d'intervention ont fait évoluer les bases de la prévention cardiovasculaire par les hypolipémiants sur 5 points :

- La prévention secondaire s'adresse aux patients qui présentent non seulement des antécédents coronaires, mais aussi d'autres maladies vasculaires athéromateuses avérées : accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire, artériopathie oblitérante symptomatique des membres inférieurs.
- Le bénéfice de la prévention cardiovasculaire (primaire et secondaire) par les hypolipémiants n'est pas exclusivement coronaire. Chez les patients à haut risque, une diminution du risque de premier accident vasculaire cérébral est démontrée. Ce bénéfice s'étend à l'ensemble des événements cardiovasculaires.
- La prévention cardiovasculaire a des effets démontrés dans de nouveaux groupes de patients parmi les sujets âgés de 70 à 80 ans, les femmes ménopausées, les patients hypertendus, les diabétiques de type 2 ou les patients ayant des antécédents vasculaires personnels.

- Les patients ayant fait un accident coronaire doivent bénéficier du traitement préventif au décours de l'accident aigu.
- La réduction du risque cardiovasculaire dépend de l'abaissement des concentrations de LDL cholestérol. Elle est également observée chez les sujets à risque ayant des concentrations de LDL cholestérol proches des valeurs moyennes de la population générale.

L'abaissement des concentrations sériques de LDL-c est le meilleur indicateur d'efficacité de la prévention cardiovasculaire par les hypolipémiants et c'est à partir de ce paramètre simple à obtenir, qu'il a été décidé de définir les recommandations de dépistage et de prise en charge du patient dyslipidémique. Néanmoins, la prise en compte d'autres paramètres lipidiques, comme les concentrations du HDL-c et celles des TG, est nécessaire.
La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique a pour but de retarder l'apparition (prévention primaire) ou la récidive (prévention secondaire) des complications cliniques de l'athérosclérose.

1.2.2.L'évaluation du risque cardiovasculaire global.

Une simple addition du nombre de facteurs de risque présents chez l'individu reste adaptée à la pratique quotidienne .
Ceci permet de définir trois niveaux de risque :

- risque faible : aucun facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- risque intermédiaire : au moins un facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- haut risque : antécédents de MCV avérée ou risques équivalents

Suivant le contexte (comme l'âge), la présence d'un seul facteur de risque peut correspondre à un risque faible ou intermédiaire. Par ailleurs, il est admis que le seuil de haut risque cardiovasculaire correspond à un risque coronaire supérieur ou égal à 20% sur 10 ans (c'est-à-dire : le risque de faire un infarctus du myocarde dans les 10 ans est de 20%).

1.2.3.Les objectifs thérapeutiques.

En fonction du nombre de facteurs de risque présents, ces objectifs sont les suivants :

- en prévention primaire :
  - en l'absence de facteur de risque, les concentrations de LDL-c doivent être < à 2,20 g/l
  - en présence d'un facteur de risque, les concentrations de LDL-c doivent être < à 1,90 g/l
  - en présence de deux facteurs de risque, les concentrations de LDL-c doivent être < à 1,60 g/l
  - en présence de plus de deux facteurs de risque, les concentrations de LDL-c doivent être < à 1,30 g/l
- en prévention secondaire :
  - en présence d'antécédents de MCV avérée ou de risques équivalents, les concentrations de LDL-c doivent être < à 1 g/l.

Ces objectifs thérapeutiques ne s'appliquent pas à l'HCF. En effet, le risque vasculaire élevé de cette pathologie peut justifier un traitement plus précoce

1.3.Schéma de prise en charge du patient dyslipidémique. 16., annexe 1

1.3.1.Règle générale.

Tout sujet ayant un LDL-c > 1,60 g/l, ainsi que tout sujet ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, doit bénéficier d'une prise en charge diététique, afin de modifier son mode de vie et son alimentation.
Le traitement diététique sera toujours associé à des conseils d'activité physique régulière, comme par exemple, la marche rapide quotidienne pendant 30 minutes.
Une prise en charge des facteurs de risque associés est nécessaire : tabagisme, diabète de type 2, HTA.

1.3.2.Règles de prise en charge du patient dyslipidémique en prévention primaire.

Le traitement diététique sera proposé en monothérapie pour une période minimum de 3 mois. Il sera poursuivi même si l'objectif thérapeutique est atteint. La négociation d'objectifs simples, peu nombreux et adaptés à chaque patient, est la clé du succès et de la pérennisation du régime diététique. Ainsi, il convient d'éviter les régimes trop restrictifs conduisant à des déséquilibres alimentaires et à des troubles du comportement alimentaire.

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint au-delà de 3 mois d'un régime diététique bien conduit, une thérapeutique médicamenteuse visant à obtenir une diminution supplémentaire du LDL-c, doit être instaurée, en complément du traitement diététique.

1.3.3.Règles de prise en charge du patient à haut risque cardiovasculaire en prévention secondaire ou à risque équivalent.

Le traitement médicamenteux hypolipémiant et la dose prescrite, doivent être par principe ceux qui ont fait leurs preuves dans des grands essais d'intervention. L'habitude est de commencer par une posologie faible et de l'augmenter par la suite en fonction de l'efficacité et de la tolérance. L'utilisation de fortes doses voire d'association d'hypolipémiants est à envisager au cas par cas et ne doit pas se faire au détriment d'une bonne tolérance et observance du traitement.

Le traitement médicamenteux doit être institué le plus précocement possible, associé à la prescription diététique et à la correction des autres facteurs de risque (sédentarité, tabagisme, surpoids…).
Il n'existe pas de preuve absolue permettant de définir un objectif thérapeutique : il dépend de chaque cas particulier (tolérance du traitement, concentrations initiales du cholestérol). La règle générale est d'obtenir des concentrations de LDL-c inférieures à 1 g/l (2,6 mmol/l).

2.Prise en charge alimentaire/diététique. **16.**

Il est recommandé qu'une prise en charge nutritionnelle rigoureuse et adaptée, soit mise en place pour chaque patient. Un traitement diététique adapté, visant à modifier le comportement nutritionnel, et associé à la pratique d'exercices physiques réguliers, permet d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux dans de nombreux cas. Il doit pour cela être instauré avec la conviction du prescripteur et celle du patient.

Les modifications du régime alimentaire comprennent 4 catégories de mesures :

- une limitation de l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale), au profit des acides gras mono ou poly-insaturés.
- une augmentation de la consommation en acides gras poly-insaturés oméga 3 (poissons).
- une augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers.
- une limitation du cholestérol alimentaire, voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux.

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

En dehors des formes familiales de dyslipidémies, pour les patients avec 0 ou 1 facteur de risque cardiovasculaire associé, les mesures nutritionnelles et l'activité physique doivent, le plus souvent, permettre à elles seules d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

2.1.Influence de l'alimentation lipidique. **10. 34.**

Parmi les AG qui composent les graisses totales, seuls les AG saturés (SFA *Saturated Fatty Acid*) et les AG trans augmentent les taux de LDL-c. Ainsi, les taux de LDL-c sont indépendants de l'apport en graisses totales en soi. Il est cependant conseillé de limiter les graisses totales à un apport entre 25 et 35% de l'énergie totale. Il n'est pas nécessaire de restreindre l'apport en graisses mais de changer les proportions des différentes graisses afin de réduire les taux de LDL-c. Le type de graisses apportées devrait principalement venir de sources d'AG mono-insaturés (AGMI) et d'AG poly-insaturés (AGPI, les oméga 3 et 6). En effet, il est à craindre la substitution des graisses par des glucides ce qui contribuerait à une prévalence de l'obésité.

2.1.1.Influence des AG saturés. **10. 35. 36. 37. 38. 39. 40.**

Un acide gras saturé est un acide gras ayant des atomes de carbone totalement saturés en hydrogène. Chaque carbone porte le maximum d'hydrogènes possible. On ne peut pas ajouter d'hydrogène à la molécule : elle est saturée.
Toutes les liaisons entre les carbones sont simples (pas de doubles liaisons carbone-carbone).

Les principales sources des SFA sont les produits laitiers riches en matières grasses (lait entier, fromage, beurre, crème), les viandes riches en matières grasses, les huiles tropicales (huile de palme, de coco) et les produits de boulangerie.

Les SFA à longues chaînes les plus courants sont l'acide laurique (C12), l'acide myristique (C14), l'acide palmitique (C16) et l'acide stéarique (C18).

Tous les SFA n'ont pas le même effet. En effet, l'acide myristique est le plus hypercholestérolémiant des SFA, alors que l'acide stéarique est le moins hypercholestérolémiant ou ne l'est pas lorsque l'apport en cholestérol alimentaire simultané est faible. Les acides laurique, palmitique et myristique ont, cependant, des effets très proches sur le cholestérol. L'effet hypercholestérolémiant est observé pour des apports supra-physiologiques mais ne l'est pas pour des apports faibles. (39.)
Le niveau simultané d'acide linoléique (AGPI) influe aussi sur l'effet hypercholestérolémiant des SFA. Par ailleurs, il existe une variabilité individuelle majeure qui varie selon le sexe (les hommes sont plus répondeurs que les femmes). (39.)

L'acide stéarique est un SFA à part. Il a un effet neutre à hypocholestérolémiant. Il a montré des capacités à réduire l'absorption du cholestérol au niveau intestinal chez les animaux. Cependant, cela n'a pas été démontré chez l'homme. (40.)

Les SFA augmentent les taux de LDL-c d'autant plus que l'apport en acide linoléique est faible. Les SFA augmentent les taux de LDL-c de manière dose-dépendante. En effet, pour chaque augmentation de 1% de l'énergie calorique totale sous forme de SFA, le LDL-c augmente de 2% (0,018 g/L). A l'inverse, une réduction de 1% des SFA permet de réduire le taux de LDL-c de 2%. (10. 35. 36. 37. 38. 40.)
L'effet des SFA est associé à une réduction de l'activité des LDL-R et à une augmentation de la synthèse hépatique de particules LDL.

D'autre part, tous les SFA augmentent les taux de HDL-c. Le mécanisme de cet effet est inconnu, mais les SFA diminuent l'activité de la LCAT, enzyme chargée de l'estérification des lipoprotéines, ce qui serait en faveur d'un effet défavorable en terme de transport reverse. (39.)

Les SFA augmentent donc les taux de TC, LDL-c et HDL-c.

Par ailleurs, les études épidémiologiques ont montré que la consommation de quantités élevées de SFA conduit à un risque plus élevé de maladies coronariennes et que leur réduction diminue ce risque. (10.)

Afin de maximiser la réduction du LDL-c en réduisant l'apport en SFA, il sera nécessaire de réduire les apports moyens inférieurs à 7% de l'énergie totale. (10.)

2.1.2.Influence du cholestérol alimentaire. **10. 36. 38. 41.**

L'apport alimentaire moyen dans l'alimentation occidentale est de 300 à 400 mg par jour. Les principales sources sont les produits animaux tels que les produits laitiers (lait, crème, fromage), les viandes et les œufs. Ces derniers représentent 1/3 du cholestérol alimentaire (avec environ 215 mg de cholestérol par œuf). (10. 36. 38.)
La teneur en cholestérol alimentaire augmente le taux de TC et LDL-c, mais de façon très faible. Cette augmentation est nettement inférieure à celle observée avec les SFA ou les AG trans. (10.)

L'absorption du cholestérol alimentaire est variable selon les individus. Elle est en moyenne de 50%, mais la fourchette va de 20 à 80%. Elle varie aussi selon la quantité de cholestérol alimentaire apportée (41% pour 26 mg contre 16% pour 421 mg). (41.)

Le rôle de l'œuf, et donc du cholestérol alimentaire dans le risque de maladies cardiovasculaires a été le sujet de nombreuses discussions et controverses. Malgré tout, il en ressort que le cholestérol alimentaire a peu ou pas d'impact sur le risque de MCV. (41.)

Il est recommandé de limiter l'apport en cholestérol alimentaire à moins de 200 mg par jour.

2.1.3.Influence des AG insaturés.

Un acide gras insaturé est un acide gras qui comporte une ou plusieurs doubles liaisons carbone-carbone. On parle d'acide gras mono-insaturé lorsqu'il n'y a qu'une seule double liaison et d'acide gras poly-insaturé lorsqu'il y en a plusieurs.

Les termes de configuration cis et trans sont dus au fait que la double liaison carbone-carbone peut adopter deux organisations différentes dans l'espace :
• lorsque les hydrogènes sont du même côté, la liaison est dite cis.
• lorsqu'ils sont de part et d'autre de la double liaison, la liaison est dite trans.

2.1.3.1.Les AG trans. **10. 35. 36. 38.**

Les acides gras trans contiennent une double liaison carbone en configuration trans. Ces liaisons sont principalement produites lors de l'hydrogénation industrielle des huiles végétales, mais certaines sont naturellement présentes dans les graisses animales. On les retrouve ainsi dans certains produits laitiers et viandes issus des ruminants car ils sont produits par biohydrogénation dans la panse. La nourriture industrielle apporte plus de 80% des AG trans. La diminution de sa part dans l'alimentation est donc importante pour réduire les apports en AG trans. (10. 36. 38.)

Les AG trans augmentent le LDL-c de manière similaire aux SFA mais ils diminuent le HDL-c, de façon dose-dépendante. (10. 35. 36. 38.)

Selon des études, il est estimé qu'une augmentation de 2% de l'apport énergétique via les AG trans augmente l'incidence des MCV de 23%. Parce que les AG trans représentent 2 à 3% de l'apport énergétique journalier, une réduction des AG trans dans l'alimentation à moins de 1% de l'apport énergétique est recommandé pour réduire significativement le risque de MCV. (36.)

2.1.3.2.Les oméga 3 et 6 (AGPI). **10. 35. 36. 37. 39. 42. 43. 44.**

Les acides gras poly-insaturés (AGPI) sont des acides gras dits essentiels car ils sont nécessaires pour l'organisme, qui ne peut pas les synthétiser.

Les AGPI sont divisés en 2 classes : les AGPI oméga-3(ω3) et les AGPI oméga-6 (ω6) selon la position des doubles liaisons. On parle d'AG ω3 lorsque la première double liaison rencontrée en comptant à partir du groupe méthyle terminal se trouve sur la troisième liaison carbone-carbone et d'AG ω6 lorsqu'elle se situe sur la sixième liaison carbone-carbone.

- Les AG ω3 :

Parmi les AG ω3, on trouve l'acide α-linolénique (ALA) (C18:3), l'acide eicosapentaènoïque (EPA) (C20:5) et l'acide docosahexaènoïque (DHA) (C22:6). Les acides eicosapentaènoïque et docosahexaènoïque peuvent être synthétisés par l'organisme humain à partir de l'acide α-linolénique, après une série d'élongation et de désaturation. Le taux de conversion est très variable, allant de 0,2% à 8% pour l'EPA et de 0% à 4% pour le DHA, en fonction de l'apport d'acide linoléique (AG ω6, qui est en compétition avec l'ALA pour la même désaturase) et de l'apport exogène de EPA + DHA. Ces taux sont plus importants chez les femmes jeunes allant jusqu'à 21% pour l'EPA et 9% pour le DHA. (10. 36. 43.)

Les principales sources d'AG ω3 sont l'huile de colza, de noix, ainsi que les poissons gras comme le maquereau, le thon, le saumon, la sardine. L'EPA et le DHA viennent principalement des poissons gras et l'ALA des huiles végétales et des noix.

- Les AG ω6 :

Parmi les AG ω6, on trouve l'acide linoléique (C18:2), et l'acide arachidonique (C20:4).
L'acide linoléique (C18:2) est le plus petit ω6, précurseur de la famille des ω6. Le terme

"précurseur" signifie que les autres acides de la famille peuvent être synthétisés à partir de l'acide linoléique. Le corps humain peut ainsi métaboliser l'acide arachidonique (qui a un rôle physiologique important) si l'acide linoléique est suffisamment abondant dans l'alimentation. (10. 44.)

Les principales sources d'AG ω6 sont l'huile de tournesol, de pépin de raisin ou de maïs.

Les AGPI permettent de diminuer le TC et LDL-c de façon modeste ainsi que d'augmenter le HDL-c. Par ailleurs, ils abaissent de manière significative et dose-dépendante le taux des TG. (37. 39. 43. 44.)

Outre leurs effets lipidiques, les AGPI exercent des effets sur un grand nombre d'autres facteurs, sur lesquels les AG ω3 et ω6 s'opposent. (39. 44.)
L'acide linoléique augmente la production de cytokines pro-inflammatoires et de molécules d'adhésion aux cellules vasculaires, alors que l'ALA diminue la CRP et l'IL-6. D'autre part, l'EPA et le DHA diminuent la production endothéliale de cytokines, d'IL-1 et de TNF-α et inhibent la migration des monocytes dans la plaque d'athérome. Ils stimulent aussi la production endothéliale d'oxyde nitrique (vasodilatateur), tandis que l'acide linoléique diminue l'excrétion urinaire de l'oxyde nitrique.
Les AG ω3 montrent aussi des effets anti-arythmiques.

Par ailleurs, une partie des effets différentiels des AG ω3 et ω6 est lié à la production des eicosanoïdes, prostaglandines et leucotriènes issus du métabolisme des AG supérieurs des AG essentiels via les cyclo-oxygénases et les lipoxygénases (l'acide arachidonique à partir de l'acide linoléique et l'EPA à partir de l'ALA). La balance de formation de ces 2 AG dépend strictement des apports en leur AG essentiel du fait d'une compétition entre les 2 voies métaboliques car la delta-6-désaturase, enzyme clé, est commune aux 2 voies. Les AG ω6 en excès conduisent à la production de prostaglandines pro-agrégantes (TXA2) et pro-inflammatoires (PGE2) et de leucotriènes pro-inflammatoires (LTB4), tandis que les AG ω3 conduisent à la production de prostaglandines anti-agrégantes (PGE3) ou neutres (TXA3) et de leucotriènes peu inflammatoires (LTB5). (39.)

Cela montre donc l'importance du ratio ω6/ω3 sur les effets des AGPI.

- Le ratio ω6/ω3 :

L'AFFSA (devenu ANSES) a effectué un examen assez exhaustif des études scientifiques portant sur le rapport ω6/ω3, en supposant que ce rapport est déséquilibré dans l'alimentation moderne. L'étude AFFSA recommande un rapport de 5. Cependant ce rapport de 5 n'est pas basé sur une étude scientifique mais doit plutôt être considéré comme un objectif (de diminution du rapport actuel), d'autres études mentionnant un rapport idéal compris entre 1 et 4, en se basant sur la diète de l'homme préhistorique. Selon l'AFSSA, l'alimentation moderne apporte un ratio de 10 environ.

Les études concernant les AG ω6 et le risque cardiovasculaire sont contradictoires. Elles suggèrent que, bien qu'essentiels, ces AG doivent avoir un apport ni trop faible, ni trop élevé. Certaines études ont montré une corrélation positive entre l'apport en AG ω6 et le risque cardiovasculaire, alors que d'autres ont montré une relation inverse entre l'apport en AG ω6 et le risque ou la mortalité cardiovasculaire. (39.)

Les études d'intervention avec les AG ω3 ont permis d'obtenir une réduction rapide de la

mortalité et de la morbidité cardiovasculaires. Un grand nombre d'études sont en faveur du bénéfice de l'apport en AG ω3 sur le risque cardiovasculaire (étude DART, GISSI, JELIS). (10. 36. 39. 43.)

Afin de maximiser la réduction du LDL-c en augmentant l'apport en AGPI, il sera nécessaire de fournir des apports moyens allant jusqu'à 10% de l'apport calorique total. (10.)

2.1.3.3.Les AGMI. **10. 35. 36. 37. 39. 43.**

Les acides gras mono-insaturés sont des acides gras ayant une seule double liaison. Les principaux représentants de cette classe sont l'acide palmitoléique (C16:1), l'acide oléique (C18:1) et l'acide erucique (C22:1). L'acide oléique est l'AGMI le plus souvent rencontré.

Les principales sources d'acide oléique sont l'huile d'olive, l'huile de colza ou encore l'huile d'arachide, ainsi que les noix.

Les AGMI ont peu d'effets sur le TC et le LDL-c mais ils augmentent les taux de HDL-c. Par ailleurs, ils diminuent les taux de TG. (10. 36. 39.)

Les AGMI sont associés à un moindre risque cardiovasculaire. Les AGMI, associé à une alimentation pauvre en SFA et cholestérol alimentaire, et riche en fruits, légumes et produits céréaliers semblent bénéfiques pour réduire le risque de maladies coronariennes. Malgré les preuves des études épidémiologiques favorables à des apports plus importants en AGMI, il manque des essais cliniques contrôlés pour comparer les effets des AGMI et SFA sur les paramètres cardiovasculaires, comme cela existe pour les AGPI. (10. 36. 39.)

Afin de maximiser la réduction du LDL-c en augmentant l'apport en AGMI, il sera nécessaire de fournir des apports moyens allant jusqu'à 20% de l'apport calorique total. (10.)

2.1.4.Influence des phytostérols. **10. 35. 36. 37. 40. 43. 45. 46. 47. 48. 49. 50.**

Les stérols végétaux ou phytostérols sont les composés essentiels des membranes cellulaires des plantes. Ils sont structurellement et chimiquement proche du cholestérol. Les stérols sont insaturés au niveau de leur cycle stérol alors que les stanols sont saturés. Ces derniers sont moins abondants que les stérols dans les plantes. Le terme stérol est parfois utilisé comme un terme générique pour inclure les stérols insaturés et les stanols saturés. (10. 35. 36. 37. 40. 45. 46. 47. 48. 50.)

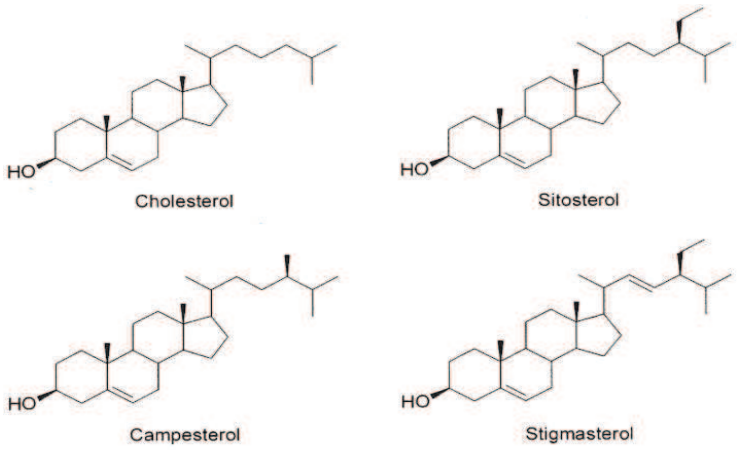


Figure 14 : Structure des phytostérols (40.)

Les phytostérols les plus courants sont le β-sitostérol, le campestérol et le stigmastérol et ce sont aussi les plus efficaces pour réduire le cholestérol. Ces 3 phytostérols sont proches du cholestérol, ce sont des 4-desméthylstérols avec un groupe méthyl manquant en C4 et des différences sur la chaîne latérale attachée au cycle stérol. (36. 40. 45. 46.)

Une alimentation normale fournit un apport moyen de 200 à 400 mg de phytostérols par jour, principalement du sitostérol et 1/3 de campestérol. Ils sont particulièrement abondants dans les huiles végétales, les graines et noix.

Le mécanisme d'action des phytostérols est l'inhibition de l'absorption du cholestérol au niveau intestinal (35. 36. 37. 40. 43. 45. 48. 49. 50.). Pour cela, ils entrent en compétition avec le cholestérol lors de la solubilisation en micelles dans la lumière intestinale. L'absorption du cholestérol et autres lipides dépend de leur capacité à former des micelles dans cette lumière intestinale. Les micelles sont des agrégats de lipides qui se forment quand une concentration critique de lipides dans la bile (acides biliaires AB, phospholipides PL, cholestérol) se mélange avec les lipides de l'alimentation (TG, PL, cholestérol). Les AB agissent comme des détergents permettant aux lipides de se « dissoudre » dans l'environnement aqueux, leur facilitant le passage de la bordure en brosse. D'autre part, les proportions d'AB, PL et cholestérol doivent être maintenues pour optimiser la formation des micelles. Dans des conditions normales, l'absorption du cholestérol via les micelles est de 50 à 60%.

Le transport du cholestérol dans les entérocytes est médié par un transporteur spécifique appelé Neiman-Pick C1 Like1 (NPC1L1). Ce transporteur est fortement exprimé dans la partie proximale de l'intestin. Les PS sont aussi transportés par NPC1L1. Malgré la capacité de NPC1L1 à transporter le cholestérol et les phytostérols, moins de 1% des phytostérols entrent finalement dans la circulation, alors que 50 à 60% du cholestérol y entre. Il semble qu'ils soient traités différemment une fois dans l'entérocyte. Un autre système de transport impliquant les protéines ABCG5 et ABCG8 (ATP-Binding Cassette) redirige apparemment les phytostérols vers la lumière intestinale. Le cholestérol semble capable d'utiliser ce système seulement en très faible quantité. En effet, une faible quantité du cholestérol absorbé ressort via les transporteurs ABCG5 et G8, une autre faible quantité ressort au niveau basal associé à des PL et à l'apo-A1 via l'ABCA1 dans des HDL, alors que la plus grande partie du cholestérol absorbé est estérifiée et associée à des PL, TG et à l'apo-B48 pour former des chylomicrons, sécrétés au niveau basal.

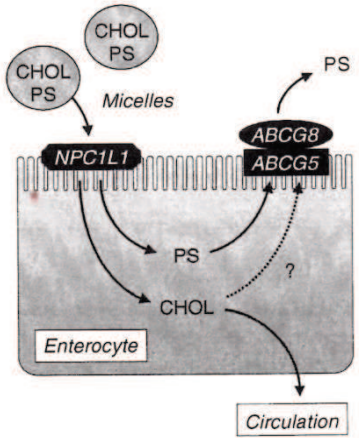


Figure 15 : Transport des phytostérols dans les entérocytes (40.)

Ainsi, les phytostérols prennent en partie la place du cholestérol dans les micelles, ce qui rend le cholestérol non intégré indisponible pour l'absorption. De cette façon, 30 à 50% de cholestérol en moins est absorbé.

D'autres mécanismes de la réduction de l'absorption du cholestérol ont été proposés comme une interaction avec les protéines de transport ABCG5/G8 pour rediriger le cholestérol vers la lumière intestinale et NPC1L1 pour empêcher le cholestérol d'être transporté dans les entérocytes. (37. 40. 50.)

La consommation de phytostérols permet de réduire les taux de TC et LDL-c d'environ 10% pour un apport de 2 g par jour (les résultats vont de 2 à 15%). En revanche, ils ont peu effet sur les taux de HDL-c et TG. Ces changements sont meilleurs chez les personnes âgées que chez les personnes plus jeunes. La réduction est dose-dépendante jusqu'à un apport de 2 g/jour, au-delà on n'observe pas de réduction supplémentaire. De telles quantités de phytostérols nécessitent une supplémentation car l'apport quotidien ne couvre pas cette quantité.

Cependant, lors de comparaison avec les médicaments hypocholestérolémiants, les effets des phytostérols sont inférieurs. En effet, les statines en plus de leur effet hypocholestérolémiant ont des effets pléiotropes, l'ézétimibe augmente les taux de HDL-c, les fibrates augmentent les taux de HDL-c et diminuent ceux des TG, de même que l'acide nicotinique. Par ailleurs, les études montrent qu'à long-terme, l'effet des phytostérols est petit et léger, comparé aux médicaments hypocholestérolémiants. Néanmoins, les phytostérols peuvent être combinés aux statines pour obtenir une réduction plus importante car ils n'ont pas le même mécanisme d'action. (49.)

Les phytostérols sont généralement considérés comme sûrs, mais des questions se posent pour les grandes quantités qui diminuent les concentrations de vitamines liposolubles comme les caroténoïdes ou la vitamine E en raison de l'inhibition de leur absorption intestinale. La consommation de 5 fruits et légumes par jour devrait suffire à maintenir les taux des vitamines liposolubles. En revanche, les vitamines A, K, D ne sont pas touchées. Les phytostérols sont considérés comme sûrs mais des résultats à long-terme sont manquants pour le confirmer. (10. 36. 45. 46. 48. 49. 50.)
Les phytostérols sont bien tolérés et aucun effet indésirable significatif n'a été rapporté.
Par ailleurs, les personnes souffrant de sitostérolémie, un désordre récessif héréditaire, chez lesquelles une mutation du transporteur ABC existe, sont des hyperabsorbeurs du sitostérol. L'absorption intestinale est augmentée tandis que l'excrétion biliaire est diminuée. En effet, le taux de stérols absorbé va de 15 à 60% alors que chez une personne normale il est inférieur à 5%. Leurs concentrations plasmatiques de phytostérols sont donc très augmentées. (48. 49.)

2.2.Influence de l'alimentation non lipidique et des micronutriments.

2.2.1.Les glucides. **10. 34. 36. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58.**

Les glucides assimilables comprennent l'amidon (glucide complexe) et les sucres. Les sucres et l'amidon sont présents naturellement dans de nombreux aliments qui fournissent aussi d'autres nutriments importants (par exemple, les grains entiers, légumes et certains fruits contiennent des fibres solubles qui aident à diminuer le LDL-c).

La notion d'index glycémique fait l'objet d'une attention particulière (10. 52. 56.). C'est un système de notation pour les aliments en fonction de la façon dont ils élèvent les taux de glucose dans le sang dans les 2 heures suivant un repas. Le point de référence est le glucose ou le pain blanc, qui est arbitrairement marqué comme valant 100. Plus l'index est élevé, plus les glucides sont rapidement libérés dans le sang sous forme de glucose. Les glucides les plus raffinés, riches en amidon ont tendance à avoir des index glycémiques élevés alors que les légumes, fruits et légumineuses, pauvres en amidon, ont des index glycémiques plus faibles.
L'étude de ce facteur est compliquée car il y a une grande variabilité de l'index glycémique pour chaque groupe d'aliments, attribuée à des facteurs comme la forme sous laquelle il est ingéré, la façon dont il est traité, combien de fois il est mâché...

On parle de régimes très faibles en glucides (VLCD *Very Low Carbohydrate Diet*) ou de régimes faibles en glucides (LCD *Low Carbohydrate Diet*).
Les VLCD réduisent l'apport en glucides à 20-50 g/jr maximum (ou 10% de l'apport calorique journalier) et les LCD à 50-150 g/jr maximum. La consommation des graisses et des protéines est augmentée pour compenser les calories qui étaient issues des glucides. Cela conduit à un apport de 60 à 65% des calories issues des graisses et 20 à 25% issues des protéines. (36. 52. 53. 55.)

Les personnes consommant un LCD ne remplacent pas nécessairement les glucides par des protéines ou des graisses, mais c'est plutôt qu'ils réduisent l'apport en sucres et amidon. Dans ces conditions, même si les quantités absolues de graisses et de protéines n'augmentent pas, le pourcentage, lui, augmente. Des recherches ont déterminé que la réduction de l'apport calorique est le résultat d'une réduction d'appétit et de la faim. Ainsi, les LCD sont aussi faibles en calories, ce qui correspond à une augmentation du pourcentage de calorie issues des protéines et graisses, mais pas nécessairement une augmentation de leur quantité absolue. (36. 52. 55.)

Lors d'une restriction glucidique, on observe un changement dans le métabolisme : passage d'un métabolisme glucocentrique (glucose) à un métabolisme adipocentrique (AG et cétones). Les principales sources de combustibles deviennent les AG, issus des graisses alimentaires et des réserves adipeuses, et les cétones, issues des graisses et protéines alimentaires et des réserves adipeuses. Les tissus glucose-dépendants comme la rétine, les globules rouges, reçoivent du glucose via la néoglucogénèse et la glycogénolyse. En effet, même si aucun glucide alimentaire n'est consommé, on estime que 200 g de glucose par jour peuvent être fabriqués par le foie et les reins grâce aux protéines et graisses alimentaires. (55.)

Les recommandations alimentaires pour la prévention et le traitement des maladies coronariennes portent principalement sur l'apport en graisses. Parce que les concentrations de LDL-c sont positivement corrélées au risque de MCV et que les régimes riches en graisses saturées augmentent le LDL-c, les régimes pauvres en ces graisses sont généralement recommandés comme traitement en première intention chez les patients avec un taux de LDL-c élevé (comme le régime NCEP). Une des conséquences de la diminution de l'apport en graisse est une augmentation de l'apport en glucides. En effet, dans le cadre du régime NCEP, il est recommandé d'avoir un apport en glucides qui représente 50 à 60% de l'apport calorique total. Des taux élevés de TG et une réduction du taux de HDL-c ont été observés chez les personnes consommant un régime riche en glucides ainsi qu'une augmentation de la proportion des LDL petites et denses. (53. 56. 57. 58.)

Certains chercheurs ne recommandent pas la surconsommation de glucides car cela augmenterait la prévalence de l'obésité. Il est donc recommandé aux personnes en surpoids ou obèses d'éviter les régimes très riches en glucides et de consommer plus d'AG insaturés.

Bien que les régimes pauvres en graisses soient associés à des réductions des taux de TC et LDL-c, ils sont fréquemment associés à des réductions indésirables du HDL-c. L'addition d'un régime à index glycémique faible peut aider à atténuer certains effets délétères des régimes pauvres en graisses sur les taux de HDL-c. (56.)

Les VLCD diminuent les taux de TG et augmentent les taux de HDL-c. Ils ont en revanche peu ou pas d'effet sur la diminution des taux de TC et LDL-c, contrairement aux régimes pauvres en graisses. Cependant, ils permettent d'augmenter le diamètre des particules LDL (les LDL petites et denses sont remplacées par des LDL grandes et légères, moins athérogènes), permettant ainsi une meilleure répartition des proportions. Les VLCD et LCD permettent aussi une perte de poids. Celle-ci est meilleure à 3-6 mois qu'avec un régime pauvre en graisses, mais elle est similaire après 1 an.

Les VLCD et LCD ont donc des effets plus favorables sur les TG et le HDL-c alors que les régimes pauvres en graisses ont des effets plus favorables sur le LDL-c.

Les VLCD et LCD sont populaires mais demeurent controversés, en raison de préoccupations concernant les effets négatifs que l'apport élevé en graisses (notamment les graisses saturées) peut avoir sur la santé. Toutefois, ces régimes n'affectent pas négativement les taux lipidiques. En effet, des études ont montré que les personnes consommant un régime LCD avaient des taux de TG plus faibles, un taux de HDL-c plus élevé et un taux de LDL-c similaire à ceux de personnes consommant un régime pauvre en graisses, à 24 semaines, 6 mois et 1 an (Yancy 2004, Samaha 2003, Stern 2004 (52.)). Cependant, les régimes riches en graisses sont associés à de graves problèmes médicaux comme des MCV. Des études à long terme sont nécessaires pour déterminer si ces maladies apparaissent chez des patients consommant un LCD.

Les effets indésirables qui ont été rapportés avec un VLCD sont des maux de tête, une constipation, des crampes musculaires, des diarrhées, une faiblesse, des étourdissements. (36. 55.)

Les LCD ont été critiqués pour être nutritionnellement inadéquats. La faible consommation de fibres chez les patients sous LCD soulève des inquiétudes concernant la constipation et les risques à long terme de cancer et de maladies diverticulaires. D'autres préoccupations concernent l'ostéoporose en raison de la calciurie augmentée et de l'apport plus faible en potassium, magnésium et vitamine C. Par ailleurs, un LCD augmente les taux d'acide urique et peut exacerber la goutte. (52.)

2.2.2.Les fibres. **10. 36. 37. 40. 43. 45. 48. 59. 60.**

Les fibres sont les composants glucidiques, non digestibles des plantes. Elles peuvent être classées en 2 catégories selon leur solubilité et leur viscosité. On distingue les fibres solubles dans l'eau qui sont visqueuses et forment un gel et les fibres insolubles, non visqueuses qui sont structurelles et se retrouvent dans les parois cellulaires des plantes. Les fibres solubles majeures sont le psyllium, la pectine, le β-glucane et la gomme guar. Les fibres insolubles

rencontrées sont la cellulose, certaines hémicelluloses et la lignine. (36. 37. 40. 43. 45. 48. 59.)

Les principales sources de fibres sont les graines et le son de blé, d'avoine, d'orge, de riz, les haricots, les pois, les algues et exsudats de plantes ainsi que les pommes et les fruits de la famille des Citrus.

- Le β-glucane :

C'est une fibre soluble trouvée dans les céréales, en particulier l'avoine et l'orge, ainsi que dans des levures, bactéries, algues et champignons. L'une des sources les plus riches est la levure de boulanger (Saccharomyces cerevisae). Peu importe la source, le β-glucane est un polysaccharide composé de molécules de glucose. Dans les bactéries et les algues, cependant, les molécules de glucose sont réunies par des ponts β(1-3) glycosidiques formant une chaîne linéaire, tandis que dans les levures et les champignons, les molécules de glucose sont réunies par des ponts β(1-3) et β(1-6) glycosidiques et dans l'avoine et l'orge par des ponts β(1-4) et β(1-3). Ainsi, le β-glucane de ces dernières sources est composé de chaînes ramifiées.

- Le psyllium :

C'est un mucilage issu du plantain (Plantago ovata) qui forme un gel. Le mucilage est une substance gélatineuse, liée à des gommes naturelles. Le terme psyllium est utilisé de façon interchangeable pour l'enveloppe des graines, les graines et la plante entière. Le psyllium est utilisé car l'enveloppe des graines est riche en fibres hydrosolubles, connues comme le psyllium hydrophile muciloïde, le psyllium hydrocolloïde et la gomme de graines de psyllium. La fraction active du psyllium est une fibre composée d'un arabinoxylane fortement ramifié. Le squelette est composé de motifs xylose, tandis que l'arabinose et le xylose forment des chaînes latérales.

- La pectine :

La pectine est une gomme trouvée dans de nombreuses plantes, mais principalement les agrumes et les pommes. Au cours du mûrissement des fruits, la pectine devient plus hydrosoluble. C'est un polysaccharide linéaire contenant 300 à 1000 monosaccharides, principalement de l'acide-D-galacturonique ainsi que certains polysaccharides. Les molécules d'acide-D-galacturonique sont liées ensemble par des ponts glycosidiques α(1-4). Les résidus d'acides galacturoniques de la pectine peuvent être estérifiés avec des groupes méthyls. Il existe 2 types de pectine : la pectine dans laquelle plus de 50% des résidus galacturoniques sont estérifiés qui est appelée pectine à haute teneur méthoxyl et la pectine dans laquelle moins de 50% des résidus sont estérifiés qui est appelée pectine à faible teneur méthoxyl.

- La gomme guar :

Le guar ou haricot indien (*Cyamopsis tetragonolobus*) est une plante légumineuse. La gomme guar est le principal produit utilisé de la plante. C'est un polysaccharide galactomannane composé de polymères d'environ 10000 molécules. La fibre est composée d'un squelette β(1-4) D-mannopyranose lié avec des chaînes latérales α(1-6) D-galactose. Le ratio global mannose/galactose est d'environ 2/1.

➢ Le mécanisme d'action des fibres solubles :

Les fibres solubles ne sont pas digérées par les enzymes intestinales, cela conduit donc à penser que leur effet hypolipémiant est médié par leurs propriétés physicochimiques : capacité de rétention, volume dû à la non-digestibilité, viscosité, fermentescibilité par les bactéries intestinales, absorption ou liaison au cholestérol et aux AB (37.). Bien que le mécanisme exact

ne soit pas clairement défini, il semble que les fibres solubles diminuent l'absorption du cholestérol.

Les données suggèrent que les fibres solubles lient les AB pendant la formation des micelles dans la lumière intestinale. Les fibres solubles augmentent donc l'excrétion des AB. Par ailleurs, les fibres solubles peuvent former une couche épaisse visqueuse dans la lumière intestinale. Cette couche peut agir comme une barrière physique, ce qui diminue l'absorption et la réabsorption des graisses comme le cholestérol et les AB. Cela conduit à une augmentation de l'excrétion fécale du cholestérol et des AB. Par conséquent, la conversion hépatique du cholestérol en AB augmente, le pool hépatique de cholestérol diminue et pour maintenir l'homéostasie, la synthèse endogène de cholestérol est augmentée. Pour cela, il y a augmentation de l'activité de l'HMGCoAR et de la 7-α-hydroxylase pour compenser les pertes en cholestérol et AB. De plus, les LDL-R hépatiques sont régulés à la hausse pour rétablir les stocks hépatiques de cholestérol, ce qui conduira à une diminution du LDL-c sérique. (36. 40. 45. 48. 59. 60.)

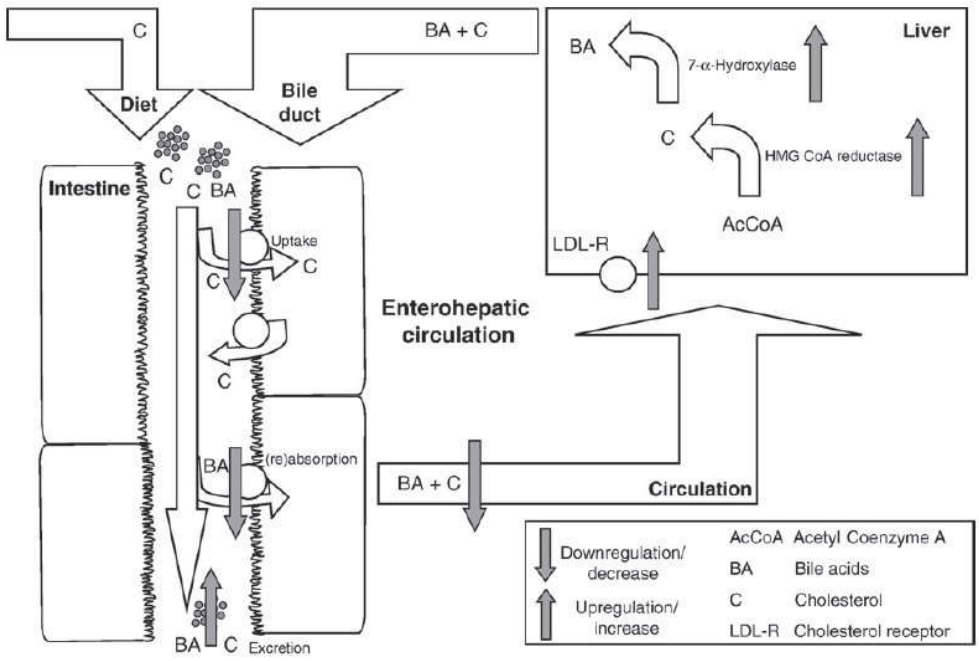


Figure 16 : Mécanisme hypocholestérolémiant des fibres solubles (59.)

Les fibres solubles échappent à l'absorption intestinale et sont fermentées dans le colon par les bactéries coliques. Cette fermentation conduit à la production d'AG à chaînes courtes comme l'acétate, le propionate et le butyrate. Le butyrate est principalement métabolisé par les cellules de la muqueuse colique alors que le propionate et l'acétate sont rapidement absorbés. La production d'AG à chaînes courtes et en particulier le changement du ratio propionate/acétate influe sur le métabolisme lipidique. Ainsi, il a été déduit des études que plus ce ratio est grand, plus l'effet hypolipémiant est important. Cette production d'AG à chaînes courtes inhiberait aussi la synthèse hépatique d'AG. (59. 60.)

Les fibres solubles, à cause de leur viscosité, peuvent diminuer l'absorption de nutriments comme le glucose au niveau intestinal. Les concentrations diminuées de glucose post-prandial conduisent à des concentrations d'insuline post-prandiale diminuées et à une diminution de l'activité de l'HMGCoAR hépatique, normalement stimulée par l'insuline, et donc, à une diminution de la synthèse de cholestérol. (59. 60.)

Les fibres insolubles agissent en augmentant l'excrétion fécale des AB en augmentant le volume et en accélérant le temps de transit des aliments. (40.)

- Les effets sur les taux lipidiques :

La consommation de 5 à 10 g de fibres solubles par jour est associée à une réduction de 5% du taux de LDL-c. Les études ont observé une diminution du LDL-c de 0,011 g/L par gramme de fibre soluble consommé (Brown 1999 (60.), Anderson 2000 (37.)). Il a été observé une relation dose-réponse entre la quantité de fibres consommée et la baisse du cholestérol (quand la quantité de fibres est inférieure à 10 g pour le TC et à 8 g pour le LDL-c). En effet, la réduction du cholestérol varie selon la fibre consommée, la durée de consommation et la quantité.

En moyenne, d'après les résultats de Brown (1999) (60.), pour chaque gramme de fibres solubles consommé, on obtient une réduction du TC et LDL-c comme suit :
• β-glucane : -0,0142 g/L (-0,037 mmol/L) de TC et -0,0123 g/L (-0,032 mmol/L) de LDL-c.
• psyllium : -0,011 g/l (-0,028 mmol/L) de TC et -0,0111 g/L (-0,029 mmol/L) de LDL-c.
• pectine : -0,0269 g/L (-0,070 mmol/L) de TC et -0,0196 g/L (-0,055 mmol/L) de LDL-c.
• gomme guar : -0,0113 g/L (-0,026 mmol/L) de TC et -0,012 g/L (-0,033 mmol/L) de LDL-c.

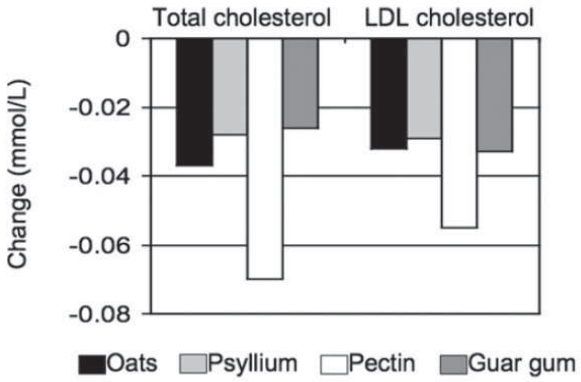


Figure 17 : Effets de chaque gramme des fibres solubles sur le TC et le LDL-c (59.)

2.2.3.Les protéines végétales : le soja. **10. 36. 37. 40. 42. 43. 45. 48. 61. 62. 63. 64. 65.**

La protéine de soja est le composant majoritaire du soja et représente 36% de la graine. Elle contient des produits bioactifs appelés phyto-œstrogènes ou isoflavones. Les isoflavones sont une sous-classe des flavonoïdes. Ce sont des 3-phénylchromén-4-ones.

Les 3 principales isoflavones sont la génistéine (57%), la daidzéine (37%) et la glycitéine (6%). Elles sont présentes dans les aliments sous forme inactive de glycosides. Le métabolisme des glycosides produit des aglycones biologiquement actives. La daidzéine peut être convertie en équol qui possède une activité biologique plus grande et une activité antioxydante supérieure. La prévalence des bons producteurs d'équol est de 30 à 50% dans la population générale.
L'abondance d'isoflavones est variable selon la préparation. Les isoflavones sont éliminées de la préparation si l'extraction est faite avec de l'alcool. Ainsi, la concentration varie de 2 mg/g de protéine de soja dans les protéines texturées à 0,6-1 mg/g dans les protéines isolées.

La protéine de soja contient aussi d'autres composants comme des fibres, des inhibiteurs de trypsine, des saponines.

Selon un rapport de l'AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) de mars 2005, des études menées sur des animaux suggèrent que l'exposition aux phyto-œstrogènes pourrait favoriser la prolifération et la croissance des tumeurs chez les femmes ménopausées avec antécédents de cancer du sein. A contrario, la consommation de soja chez la femme porteuse de ce cancer semble être associée avec un plus haut taux de survie.
Bien que les études disponibles confirment la non toxicité de ces isoflavones, l'AFSSA suggère de limiter l'apport journalier d'isoflavones à 1 mg par kilogramme de poids corporel.

Il y a eu un débat à savoir si ce sont les isoflavones ou le fragment protéique de la protéine, notamment la fraction globuline 7S, qui est responsable de l'effet hypocholestérolémiant. Une méta-analyse (Weggemans 2003, 62.) a conclu que les isoflavones isolées n'affectent pas le cholestérol sanguin. Selon l'AHA (American Heart Association), les preuves actuelles favorisent la protéine de soja plutôt que les isoflavones comme nutriment responsable, avec la réserve qu'un autre composant encore inconnu pourrait être le composé actif. (42. 48.)

Les isoflavones ont une activité similaire aux oestrogènes comme le 17β-estradiol en raison de leur structure spatiale similaire, avec une faible activité agoniste pour les récepteurs estrogènes (ER). (45. 64.)
Par ailleurs, les isoflavones et la protéine de soja exercent une action de modulation des facteurs de transcription et de régulation de l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme lipidique. Par exemple, la protéine de soja régule à la baisse l'activité de SREBP-1, via la diminution du ratio insuline/glucagon. Cela conduit à une diminution de l'expression de plusieurs enzymes impliquées dans la synthèse des AG et diminue ainsi les TG sériques ainsi que le LDL-c. De plus, la protéine de soja stimule le facteur de transcription SREBP-2, ce qui augmente la clairance du cholestérol car ce facteur de transcription agit sur le gène de l'HMGCoAR et du LDL-R. (63.)
Les principales protéines de soja, la β-conglycinine (globuline 7S) et la glycinine (globuline 11S), constituent 90% de la partie protéique. Leur hydrolyse produit des peptides ayant des activités biologiques. Il a été montré que la composition de la partie protéique du soja influe sur l'action (par exemple, sans sous-unité α de la globuline 7S, il n'y a pas de régulation du LDL-R). (63.)

Au final, il semble que plusieurs facteurs doivent être pris en compte pour expliquer les effets du soja sur les concentrations de TG et LDL-c. Ces facteurs incluent la quantité de protéine, les hormones comme l'insuline et le glucagon, plusieurs facteurs de transcription comme SREBP-1 et 2, et les enzymes impliquées dans la lipogénèse ainsi que dans l'absorption du cholestérol.

Les effets positifs du soja sont encore sujet à débat. L'analyse de la littérature révèle une controverse relative à l'effet des matières protéiques de soja sur la réduction de la cholestérolémie (TC et LDL-c).
Des études d'observation chez l'Homme (65.) ont mis en évidence des corrélations négatives entre la consommation de produits à base de soja et les taux sanguins de TC et/ou LDL-c. Ces observations ont suscité un intérêt pour l'effet potentiellement hypocholestérolémiant de certains composés du soja, parmi lesquels les matières protéiques. Certaines études montrent une réduction significative du LDL-c chez des sujets hypercholestérolémiques recevant des matières protéiques végétales à base de soja. D'autres études ne confirment pas ces résultats et indiquent au contraire que les protéines de soja n'ont pas d'effet favorable sur le LDL-c.

Enfin quand un effet hypocholestérolémiant a été observé, il est de faible amplitude (entre 3% et 6% de réduction du LDL-c).

2.2.4.La levure de riz rouge. **42. 43. 45. 48. 66. 67. 68. 69. 70. 71.**

La levure de riz rouge ou *Red Yeast Rice* (RYR) est issue d'un champignon microscopique, *Monascus purpureus*, qui produit sur le riz un pigment rouge caractéristique. Il existe plus de 50 souches de *Monascus*, appartenant principalement à 3 espèces : *Monascus purpureus, Monascus pilosus* et *Monascus ruber*. La majorité des micro-organismes utilisés pour la production de RYR sont des *Monascus purpureus*. Cette levure de riz rouge est utilisée en Chine depuis l'an 800. (42. 43. 45. 48. 67. 68. 69.)

La RYR contient des monacolines, des pigments, des phytostérols, des isoflavones ainsi que des AGMI. Parmi les monacolines, la monacoline K aussi connue sous le nom lovastatine ou mévinoline, est le composé actif principal.

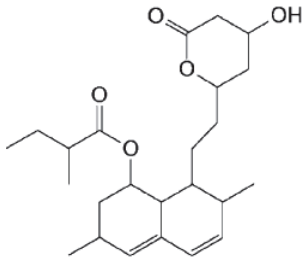


Figure 18 : Structure de
la monacoline K (68.)

Comme toutes les statines, la monacoline K bloque la synthèse du cholestérol en inhibant l'HMGCoAR. Les 8 monacolines autres que la monacoline K ont aussi la capacité d'inhiber l'HMGCoAR et peuvent potentialiser l'action de la monacoline K. Elles peuvent aussi être moins susceptibles de diminuer les métabolites mévalonates comme les isoprénoïdes (ubiquinone) et les protéines G régulatrices, qui ont un rôle de médiateur dans les lésions musculaires liées aux statines. (42. 48. 66. 68. 70.)

La quantité de monacoline K contenue dans la RYR est insuffisante pour expliquer l'amplitude de la réduction du taux de cholestérol observée. L'effet n'est probablement pas dû à ce seul composé mais plutôt à une combinaison d'action des monacolines et autres substances présentes dans la RYR. (70.)

Parmi les autres composants de la RYR, il est à noter la présence de dihydromonacolines qui ont une activité piégeur de radicaux libres, ce qui inhibe la peroxydation lipidique. (68.)

La consommation de levure de riz rouge permet de réduire les taux de TC, LDL-c et TG et d'augmenter ceux de HDL-c. Ces changements peuvent varier selon le complément alimentaire utilisé (Xuezhikang®, Zhibituo®, ou Cholestin®...) , dont la composition et la teneur en monacoline K varient, ainsi que la dose et la durée du traitement. En moyenne, le TC est diminué de 10 à 44%, le LDL-c de 7 à 25%, les TG de 7 à 44% et le HDL-c est augmenté de 0 à 17%, comme le montre les résultats de différentes études et méta-analyses (Liu 2006 (67.), Becker 2009 (66.), Lu 2008 (48.), Lin 2005 (69.), Heber 1999 (70.)).

Une mise en garde a été faite par l'ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments) en février 2013 quant à l'utilisation de la levure de riz rouge (71.). Elle ne doit pas être considérée comme une alternative aux médicaments utilisés dans le traitement de l'HC. Elle ne doit pas être consommée si un traitement par statine est en place (risque de surdosage). Elle ne doit pas être prise en relais d'une statine que le patient aurait dû arrêter car elle possède les mêmes effets indésirables. Elle ne doit pas être utilisée en cas de prise de médicaments susceptibles d'interagir avec une statine comme les fibrates. De plus, elle ne doit pas être consommée par les femmes enceintes ou allaitantes, ni en même temps que du jus de pamplemousse (risque de surdosage en statine).

Les interactions médicamenteuses sont les mêmes que celles trouvées avec les statines car la monacoline K en est une. Il faut donc éviter d'associer la RYR avec les antifongiques azolés, les antibiotiques macrolides, la ciclosprine ainsi que le diltiazem et le vérapamil. (42.)

Les effets indésirables rencontrés avec la RYR sont les mêmes qu'avec les statines (augmentation des ASAT et ALAT, troubles musculaires, problèmes gastro-intestinaux) (42. 45. 48. 67. 69. 70.). Par ailleurs, il faut faire attention à la présence d'un sous-produit de la fermentation de la RYR : la citrinine. C'est une mycotoxine hépato- et néphrotoxique. Les compléments alimentaires disponibles ne doivent pas contenir de quantité toxique de ce composé. (45. 48. 68.)

2.2.5.Les antioxydants. **72. 73. 74. 75. 76.**

Le terme antioxydant désigne toute molécule capable de stabiliser ou de désactiver les radicaux libres avant qu'ils n'attaquent les cellules. Il y a aussi les molécules qui méritent le terme d'antioxydant car elles agissent comme des agents chélateurs en liant les ions métalliques (activité rédox).
Un radical est une molécule ou un fragment moléculaire qui contient un électron (ou plus) non apparié. De par sa structure particulière, il a tendance à attirer les électrons d'autres atomes et molécules pour gagner en stabilité.

- Le stress oxydant :

Les cellules sont constamment exposées à des oxydants via divers processus comme la respiration mitochondriale, l'inflammation, certains métabolismes, les mécanismes rédox de l'organisme, les rayonnements... La défaillance des systèmes de défense antioxydant peut conduire à des dommages oxydatifs des lipides membranaires, des protéines et de l'ADN. Le stress oxydant est l'état de déséquilibre entre la production d'espèces réactives et les défenses de l'organisme. Cela se produit quand il y a un excès d'espèces réactives, des défenses insuffisantes ou les 2 à la fois. (72.)

Les espèces oxygénées sont les plus impliquées. Les ROS (*Reactive Oxygen Species* ou espèces oxygénées réactives) sont une famille de composés chimiques hautement réactifs du fait de la présence d'électrons non appariés. Elles sont formées dans les cellules et causent des dommages cellulaires. La molécule d'O_2 est la molécule de départ de la formation de ROS. Elle est transformée en eau après la formation de divers intermédiaires successifs tels que l'ion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, les radicaux hydroxyls ou encore le peroxynitrite. La génération de l'ion superoxyde (O_2^-) peut avoir lieu grâce à la NADPH oxydase ou à la xanthine oxydase. Le superoxyde est converti en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par l'action de la superoxyde dismutase. La catalase et la glutathion peroxydase transforment ce peroxyde d'hydrogène en eau. Par ailleurs, des radicaux hydroxyls peuvent être formés par la réaction

de l'ion superoxyde avec le peroxyde d'hydrogène. Ces radicaux sont beaucoup plus réactifs que l'ion superoxyde. Les neutrophiles peuvent produire des ions superoxydes via la NADPH oxydase, mais ils produisent aussi du monoxyde d'azote (NO) via des NO synthases. Ces 2 radicaux peuvent interagir entre eux pour former le peroxynitrite, un oxydant puissant qui peut se décomposer en radicaux hydroxyls. (72.)

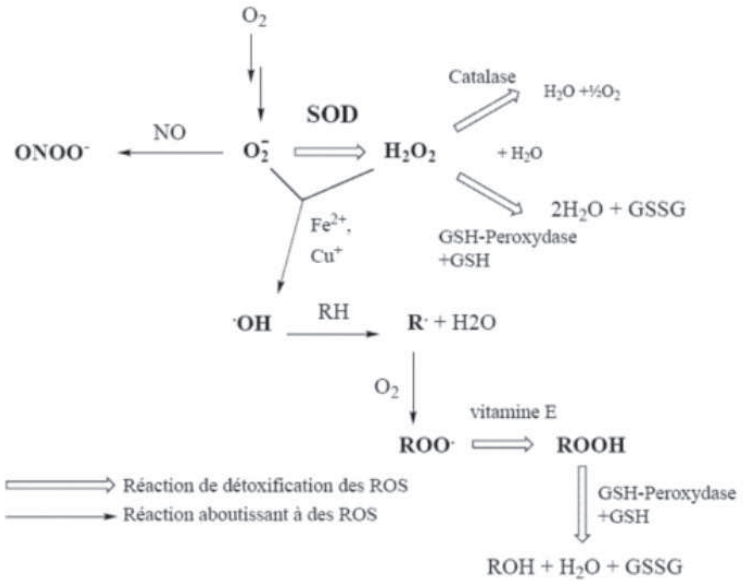


Figure 19 : Les espèces réactives oxygénées (ROS) et leur système de détoxification (76.)

Les ROS provoquent la peroxydation des lipides membranaires, altérant la perméabilité des membranes et la structure des lipoprotéines. Les radicaux libres provoquent la dénaturation et l'inactivation de protéines. Certaines protéines peuvent au contraire être activées après modifications, comme pour certains facteurs de transcription. Au niveau de l'ADN, de nombreuses lésions sont induites par les ROS. (72.)

Les AGPI des lipoprotéines sont très sensibles à l'oxydation. La peroxydation lipidique implique aussi bien l'oxydation des LDL que des HDL et d'autres lipoprotéines contenant des AGPI et elles sont toutes oxydées aussi facilement, bien que la fraction lipidique des LDL soit plus riche en AGPI que celle des HDL, qui sont par conséquent moins oxydées. En effet, parmi les 2700 molécules d'AG dans une LDL, environ la moitié sont des AGPI. Les LDL oxydées jouent un rôle majeur dans l'athérosclérose. (voir première partie 3.3.5.Le rôle des LDL oxydées) (72. 73. 75.)

- Le système de défense antioxydant :

Il est en action pour protéger l'homéostasie cellulaire contre les interférences nuisibles des ROS produites au cours du métabolisme cellulaire et lors d'états pathologiques. Ce système comprend des enzymes antioxydantes et des substances antioxydantes.

Les principales enzymes antioxydantes sont la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GSH-Px). La SOD promeut rapidement la conversion des ions superoxydes en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). La CAT et la GSH-Px catalysent la conversion du peroxyde d'hydrogène en eau. (72. 73.)

Les substances antioxydantes sont des molécules qui peuvent piéger les radicaux libres en acceptant ou en donnant un électron pour éliminer la condition non appariée. En règle

générale, cela signifie que la molécule antioxydante devient un radical libre dans le processus de piégeage. La qualité d'un piégeur de radicaux est basée sur sa capacité à générer un radical très stable. La molécule piégeuse fournit dans la plupart des cas un radical hydrogène qui se combine avec le radical libre. Elle génère ainsi un nouveau radical qui a une durée de vie accrue par rapport à celle du radical de départ. La durée de vie prolongée de ce radical lui permet de réagir avec un second radical par la formation d'une nouvelle molécule. Donc, une molécule piégeuse peut éliminer 2 radicaux. On observe donc une réaction en chaîne qui se poursuit jusqu'à ce que les radicaux libres soit désactivés, ce qui représente des milliers de réactions en seulement quelques secondes. (72. 73.)

Ces molécules antioxydantes peuvent être endogènes ou exogènes (fournies par l'alimentation ou la supplémentation). Le glutathion est la molécule antioxydante endogène majeure. Il a une action antioxydante directe, en fournissant de l'hydrogène à l'atome de soufre pour transformer un radical en molécule. Les antioxydants endogènes ne sont pas suffisants pour lutter contre le stress oxydant. La protection dépend de l'apport en antioxydants exogènes. (72. 73.)

Les antioxydants exogènes sont représentés par la vitamine E, la vitamine C, les caroténoïdes (carotènes, lycopènes), ainsi que les polyphénols. Ces antioxydants sont principalement liposolubles et sont importants dans la protection des AGPI de la membrane contre la peroxydation lipidique. La vitamine E est l'antioxydant le plus important, il protège contre la perte d'intégrité de la membrane cellulaire. Les antioxydants hydrosolubles comme la vitamine C jouent un rôle dans le piégeage des ROS et permettent de régénérer ou de protéger la vitamine E. D'autres molécules antioxydantes sont aussi naturellement présentes dans le plasma telles que l'acide urique et la bilirubine. Les micronutriments tels que le sélénium, le cuivre et le zinc ont aussi une action antioxydante. (72. 73.)

2.2.5.1.La vitamine E. **42. 72. 73. 74. 75. 77. 78. 79.**

La vitamine E est un antioxydant liposoluble puissant. Elle est essentielle dans l'alimentation humaine et est synthétisée uniquement par les organismes végétaux. Les sources de vitamine E sont les huiles végétales (tournesol, olive) et les noix.
L'apport journalier recommandé est de 15 mg (soit 22,5 UI de vitamine E naturelle).

Le terme vitamine E est utilisé pour une famille de 8 molécules de structures proches, chacune composée d'un noyau chromanol avec une chaîne latérale aliphatique. Elles constituent 2 groupes : les tocophérols et les tocotriénols en fonction de la saturation de la chaîne latérale (insaturés et saturés). Dans chaque groupe, il existe 4 isoformes nommées α, β, γ, δ selon le nombre et la position des groupements méthyles sur le noyau chromanol. Ces groupements méthyles influent fortement sur la qualité de piégeur de radicaux de la molécule. Toutes ces molécules ont une activité vitamine E, possèdent une activité antioxydante mais peuvent avoir d'autres fonctions spécifiques à chaque molécule de la famille. (72. 77. 78.)

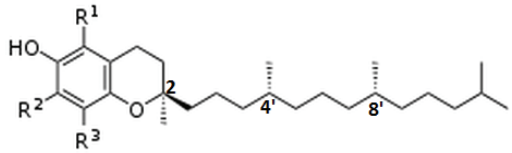
Substituants des tocophérols	R^1	R^2	R^3	Nom
	CH_3	CH_3	CH_3	α-tocophérol
	CH_3	H	CH_3	β-tocophérol
	H	CH_3	CH_3	γ-tocophérol
	H	H	CH_3	δ-tocophérol

Figure 20 : Structure de la vitamine E (79.)

L'α-tocophérol est l'isomère le plus répandu dans l'alimentation et le plus actif. Les α-tocophérols ont 3 centres chiraux au niveau des carbones 2, 4' et 8' et les isomères naturels ont la configuration R aux 3 positions (R,R,R-α-tocophérol). Ces isomères R,R,R ont une plus haute biodisponibilité que leurs homologues synthétiques. (72. 77.)

Les formes synthétiques commercialisées sont composées d'un mélange racémique égal des 8 stéréoisomères d'α-tocophérol. Elles ne possèdent que 12,5% du stéréoisomère R,R,R.
1 UI correspond à 1 mg de la forme synthétique racémique et à 2/3 de mg de la forme naturelle R,R,R. 1 mg de la forme naturelle a donc une activité biologique de 1,5 UI. La forme synthétique nécessite donc des apports plus importants pour avoir la même activité que la forme naturelle. (78.)

L'action antioxydante de la vitamine E est liée à sa capacité à casser les réactions en chaîne des radicaux libres, ce qui inhibe la peroxydation lipidique. Elle est alors transformée en produit oxydé, l'α-tocophéroxyl. Ce dernier peut être restauré en α-tocophérol par sa réduction grâce à la vitamine C, au glutathion ou à l'ubiquinol/coenzyme Q10.
Outre ce rôle d'antioxydant, la vitamine E peut réguler la signalisation cellulaire et l'expression de gènes. Ainsi, elle est capable d'inhiber des voies cellulaires utilisant la protéine kinase C, la 5-lipooxygénase, la diacylglycérol kinase et la phospholipase A2 qui sont impliquées dans l'agrégation plaquettaire, l'adhérence des monocytes et à la production de ROS. (72. 73.)

Chaque particule LDL contient 5 à 9 molécules de vitamine E ainsi que plusieurs autres antioxydants comme les caroténoïdes qui sont présents à moins d'une molécule dans les LDL en moyenne. La présence de vitamine E dans les LDL permet de ralentir ou stopper la propagation de l'oxydation lipidique. C'est ce que l'on appelle la phase de latence : phase durant laquelle les LDL résistent à l'oxydation grâce à la vitamine E présente.

La supplémentation en vitamine E est associée à une réduction du risque de maladies coronaires. Cette réduction est dose-dépendante pour des doses de 100 UI/jour et plus et nécessite au moins 2 ans de supplémentation. La supplémentation permet aussi de réduire la progression des lésions athéroscléreuses. Par ailleurs, les études montrent un effet antioxydant de la vitamine E à partir de 400 UI/jour. (74. 75.)

Au niveau sécurité, la supplémentation en vitamine E dans les études n'a rapporté aucun effet indésirable pour des doses allant jusqu'à 1200 UI/jour de vitamine E synthétique (soit 800 UI de vitamine E naturelle). La marge thérapeutique allant de 200 à 1600 UI naturelle, les effets indésirables ont commencé à apparaître à des doses de 1000 à 3000 UI naturelle (soit environ 1500 UI synthétique). Il s'agit essentiellement de troubles gastro-intestinaux, créatininurie, qui sont généralement non graves et qui disparaissent rapidement à la réduction de la posologie ou à l'arrêt de l'administration. Par ailleurs, la vitamine E peut réduire l'adhésion plaquettaire et à des doses de supplémentations supérieures à 400 UI/jour elle peut augmenter le temps de coagulation. Il faut donc être prudent avec les personnes sous AVK et exercer un suivi de leur temps de coagulation. (75.)

2.2.5.2.La vitamine C. **72. 73. 74. 77. 80. 81.**

La vitamine C, ou acide ascorbique, est une vitamine antioxydante hydrosoluble. Il s'agit d'une lactone à 6 carbones synthétisée à partir du glucose dans la plupart des espèces mammifères, principalement dans le foie.

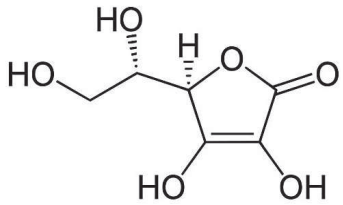


Figure 21 : Structure de la vitamine C (81.)

Les principales sources de vitamine C sont les agrumes, les tomates, le cassis, la goyave et certains fruits exotiques comme l'acérola, la baie de goji.
L'apport journalier recommandé est de 75 mg pour les femmes et 90 mg pour les hommes.

La plupart des mammifères synthétise l'acide ascorbique de novo à partir du glucose dans le foie. L'absorption cellulaire de l'ascorbate est régie par le glucose et l'insuline. L'acide ascorbique est transporté dans les cellules par des transporteurs de vitamine C sodium-dépendant appelés SVCT1 et SVCT2 qui se trouvent dans la plupart des tissus. Il peut facilement être oxydé en acide déhydroascorbique instable qui est transporté dans les cellules par les transporteurs du glucose GLUT1 et GLUT3 dans les tissus insulinosensibles, ainsi que par GLUT4 , où il est rapidement réduit en acide ascorbique par la glutaredexine et la thioredoxine réductases. A la suite de ce recyclage, la concentration intracellulaire d'acide ascorbique peut augmenter jusqu'à 30 fois. Ce recyclage de l'acide ascorbique est d'une grande importance pour la capacité antioxydante locale des vaisseaux afin de maintenir des taux physiologiques d'oxyde nitrique (NO). En effet, une diminution du NO disponible au niveau vasculaire est observée dans diverses pathologies cardiovasculaires comme l'hyperlipidémie et l'athérosclérose. L'acide ascorbique a un effet protecteur sur le NO via la stimulation de la NO synthase mais aussi en diminuant l'activité de la NADPH oxydase impliquée dans la synthèse de superoxyde. Ainsi, le NO ne se combine pas avec l'ion superoxyde pour former le peroxynitrite qui cause des dommages importants au niveau tissulaire. (80.)

La vitamine C est un donneur d'électron et donc, un agent réducteur. Elle permet donc de protéger les lipides, protéines et l'ADN des attaques oxydantes. Par ailleurs, la vitamine C agit comme cofacteur d'enzymes. Elle participe ainsi à l'hydroxylation du collagène, elle est nécessaire pour la synthèse de la carnitine, elle participe à la synthèse de la norépinéphrine ainsi qu'à la modulation du métabolisme de la tyrosine. D'autre part, au niveau de la paroi vasculaire, elle se comporte comme un modulateur enzymatique en exerçant une régulation à la hausse de la NO synthase endothéliale et une régulation à la baisse de la NADPH oxydase. (72. 80.)

La vitamine C oxydée peut changer l'état rédox d'autres molécules. En effet, elle est capable de régénérer l'α-tocophérol à partir du radical α-tocophéroxyl. Ainsi, la vitamine C peut prolonger l'efficacité de la vitamine E et protéger contre les effets nocifs de la vitamine E sous forme oxydée, qui sinon s'accumule dans les cellules avec les AGPI très sensibles à la peroxydation lipidique.

2.2.5.3.Les caroténoïdes. **73. 74. 77. 82. 83.**

Les caroténoïdes font partie de la famille de la vitamine A. En effet, le terme vitamine A ou rétinol regroupe un ensemble de molécules comprenant les caroténoïdes (« provitamine A » transformé en vitamine A dans l'organisme) et les rétinoïdes. Ce sont des vitamines

liposolubles qui sont retrouvées avec la vitamine E dans le noyau lipidique des LDL. Les caroténoïdes appartiennent à la famille des terpénoïdes. Les principales sources de caroténoïdes sont les carottes, les légumes feuillus verts foncés (brocolis, épinards, blettes, choux).

Plus de 600 composés caroténoïdes ont été identifiés, parmi lesquels au moins 40 ont été isolés dans l'alimentation. Les β-carotènes, les α-carotènes, le lycopène, la β-cryptoxanthine, la lutéine et la zeaxanthine sont les plus courants. (73. 74. 77. 82. 83.)
Le lycopène est un des caroténoïdes, de couleur rouge, insaturé, à chaîne ouverte, présent dans les tomates, la goyave, le pamplemousse et la pastèque. Il représente environ 50% des caroténoïdes du sérum et provient entièrement de l'alimentation. (82. 83.)

Les essais cliniques ont révélé des résultats controversés. En effet, certaines analyses montrent une augmentation de la mortalité dans les groupes β-carotènes alors que d'autres soutiennent le rôle des caroténoïdes dans la prévention des MCV (73. 74. 77. 83.). D'autres études montrent une réduction faible des maladies coronariennes limitées aux fumeurs. En effet, le tabagisme épuise les taux de caroténoïdes en raison du stress oxydant engendré par le tabac. (74.)
De même, les résultats divergent au sujet de l'oxydabilité des LDL. Certains résultats ne montrent aucun effet des caroténoïdes alors que d'autres, principalement avec le lycopène, montrent une diminution de l'oxydabilité des LDL via une phase de latence allongée. Ce résultat est corrélé à la concentration de lycopène. Cela serait en faveur d'un rôle du lycopène dans la prévention de la peroxydation lipidique. (82. 83.)
D'autre part, certaines études montrent une réduction des taux de TC et LDL-c avec une supplémentation en caroténoïdes. (83.)
Cependant, l'effet protecteur des produits à base de tomates ne peut pas être exclusivement attribué au lycopène. En effet, les tomates contiennent aussi des polyphénols de la vitamine E et C. (82.)

Par ailleurs, la quantité nécessaire à ingérer pour obtenir cette action n'est pas encore clairement définie. (82.)

Les mécanismes en cause dans la réduction des MCV avec les produits à base de tomates sont insuffisamment connus. Cependant, 2 mécanismes sont possibles. Tout d'abord la diminution du taux de LDL-c. En effet, l'addition de lycopène aux macrophages réduit la synthèse cellulaire de cholestérol d'environ 40% en inhibant directement l'activité de l'HMGCoAR. Cette réduction est concomitante d'une augmentation de la consommation et de la dégradation des particules LDL par les macrophages, ce qui suggère une régulation à la hausse de l'activité LDL-R. L'autre mécanisme possible est la capacité augmentée des LDL à résister à l'oxydation. (83.)

2.2.5.4.Les polyphénols. **73. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90.**

Les polyphénols sont les antioxydants les plus abondants dans l'alimentation. L'apport alimentaire total est d'environ 1 g/jour, ce qui est beaucoup plus élevé que celui de tous les autres antioxydants connus. Pour donner une idée, c'est 10 fois plus élevé que l'apport en vitamine C et 100 fois plus que celui en vitamine E et en caroténoïdes (84. 86.). Les principales sources alimentaires de polyphénols sont les fruits et boissons d'origine végétale comme les jus de fruits, le thé, le café, le vin rouge et les légumes, les céréales, les légumineuses sèches.

Plusieurs centaines de polyphénols différents ont été identifiés dans les aliments. Ils sont divisés en 4 classes : les acides phénoliques, les flavonoïdes, les stilbènes, les tanins et lignanes. Parmi elles, les 2 principales classes sont les acides phénoliques et les flavonoïdes. (85.)

Les flavonoïdes les plus courants sont : la quercétine (flavonoïde abondant dans l'oignon, la pomme), la catéchine (flavonoïde trouvé dans le thé et d'autres fruits), l'hespérétine (flavanone présente dans les agrumes), la cyanidine (une anthocyanidine donnant sa couleur à de nombreux fruits rouges comme le cassis, la framboise, la fraise), la daidzéine (principal isoflavone du soja).

Parmi les acides phénoliques les plus courants, on trouve l'acide caféique (présent dans de nombreux fruits et légumes, et le plus souvent estérifié avec l'acide quinique comme dans l'acide chlorogénique qui est le composé phénolique majeur du café), et l'acide férulique (présent dans les céréales et estérifié dans les hémicelluloses de la paroi cellulaire).

Le principal représentant des stilbènes est le resvératrol.

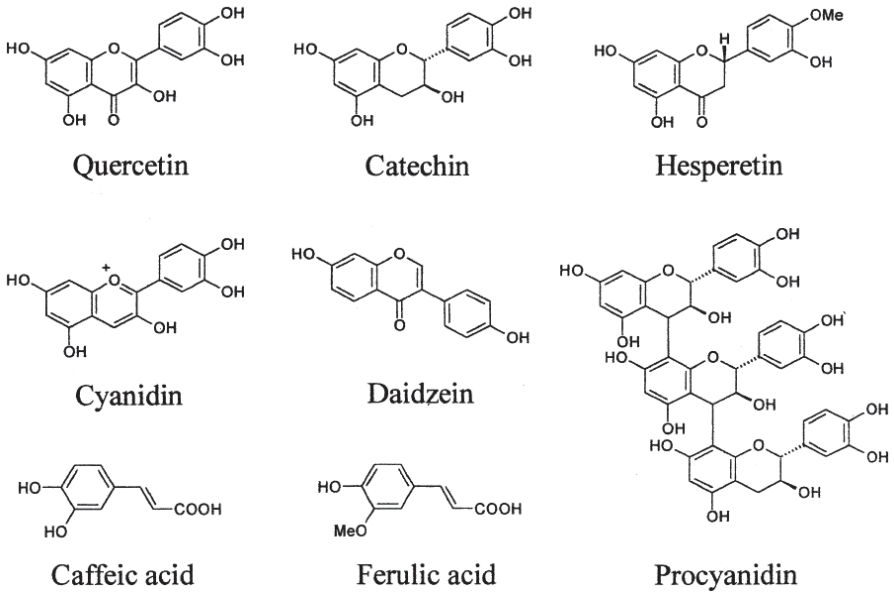


Figure 22 : Structure des polyphénols les plus courants (85.)

La recherche sur les polyphénols est récente (années 90), principalement en raison de la grande diversité et de la complexité de la structure chimique des polyphénols. Les composés actifs peuvent ne pas être les polyphénols trouvés dans les aliments, qui sont ceux les plus souvent testés dans les études, ils sont plus susceptibles d'être des métabolites. La démonstration de l'importance de ces derniers a été faite avec l'équol, principal métabolite de la daidzéine. Les études expérimentales soutiennent un rôle des polyphénols dans la prévention des MCV. Cependant, il est très difficile de prédire à partir des résultats de ces études les effets de l'apport de polyphénols sur la prévention chez l'Homme car ces études ont été conduites à des doses ou concentrations très supérieures à celles auxquelles l'Homme est exposé via l'alimentation. (84. 85. 86.)

Les flavonoïdes agissent contre l'oxydation des LDL et leur capacité antioxydante est liée à leur structure chimique. Les flavonoïdes qui sont principalement hydrophiles ne lient pas les particules LDL mais piègent les radicaux libres ou agissent comme agents chélateurs ou encore protègent d'autres antioxydants de la dégradation et prolongent ainsi leur action (73.).

Les flavonoïdes diminuent l'oxydation des LDL et augmentent la phase de latence. (73. 86. 87.)

Les polyphénols, grâce à leurs groupes phénoliques, peuvent accepter un électron pour former des radicaux phénoxyls relativement stables, ce qui perturbe les réactions d'oxydation en chaîne (84. 85.). Les polyphénols avec des groupes catéchol (noyau aromatique avec 2 groupes hydroxyls en ortho) ont un meilleur potentiel antioxydant que ceux avec de simples groupes phénol (noyau aromatique avec un seul groupe hydroxyl). Cependant, les polyphénols à noyau catéchol sont métabolisés dans l'organisme par méthylation, déshydroxylation ou conjugaison par O-glucuronidation. Ces réactions modifient leur capacité antioxydante. Leur O-glucuronidation les transforme en quinones toxiques. En effet, les quinones formées à partir de ces polyphénols catéchol participent aux cycle redox qui génèrent des radicaux superoxydes. Les polyphénols catéchol ont donc une meilleure capacité antioxydante mais ils peuvent aussi être les plus toxiques. (85.)

Les polyphénols limitent le développement des lésions athéromateuses. Ils réduisent l'absorption des LDL par les macrophages et réduisent leur oxydation (85. 86.). Ils possèdent aussi des effets antithrombotiques et ils améliorent le dysfonctionnement endothélial, un événement précoce de l'athérosclérose, grâce à la protection de l'oxyde nitrique vasorelaxant (85. 86. 87.). Les polyphénols diminuent les taux de TC et LDL-c et augmentent ceux de HDL-c. (86. 87.)

Le resvératrol (89. 90.) est trouvé principalement dans le raisin et ses produits dérivés comme le vin.

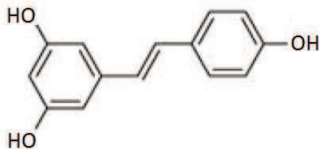


Figure 23 : Structure du resvératrol (89.)

Les études ont montré que le resvératrol réduit les taux de TC et LDL-c, ainsi que ceux de TG. Il réduit aussi la synthèse endogène de cholestérol en régulant à la baisse l'expression de l'HMGCoAR hépatique. Par ailleurs, il empêche la stéatose hépatique en modulant l'expression des gènes impliqués dans la lipogénèse et la lipolyse. Le resvératrol est aussi responsable d'une augmentation de l'efflux du cholestérol via le transport reverse (il augmente l'expression des récepteurs ABCA1 et protège les HDL3 de l'oxydation) et d'une réduction de l'influx de cholestérol dans les macrophages.

D'autre part, le resvératrol réduit le stress oxydatif. Pour cela, il renforce l'activité de la CAT, SOD, GSH-Px, réduit la production de ROS et donc inhibe la peroxydation lipidique. En effet, le resvératrol agit comme un antioxydant en piégeant les radicaux hydroxyls et peroxyls. Il protège ainsi les particules LDL de la peroxydation lipidique en réduisant leur sensibilité à l'oxydation. De plus, le resvératrol inhibe l'absorption des LDL oxydées dans la paroi vasculaire, empêchant le développement de la plaque d'athérome. Le resvératrol améliore l'action des antioxydants endogène tels que le glutathion. En outre, il agit sur la vasodilatation en augmentant l'activité de la NO synthase et sur la vasoconstriction en inhibant la COX1. Cela permet de réduire l'agrégation plaquettaire ainsi que le stress oxydatif.

2.2.5.5.Les oligoéléments : le sélénium, le zinc. **91. 92.**

Les oligoéléments sont une classe de nutriments, éléments minéraux purs nécessaires à la vie d'un organisme, mais en quantités très faibles. On appelle oligoéléments les éléments chimiques qui sont présents à raison de moins d'1 mg/kg de masse corporelle.
En se liant aux enzymes, les oligoéléments sont pour la plupart capables de changer la conformation de ces protéines au rôle de catalyseur. La liaison entre un métal et son enzyme est généralement très spécifique du métal pour une enzyme donnée. Un oligoélément ainsi lié à une enzyme a un comportement de cofacteur enzymatique, indispensable au bon fonctionnement de l'enzyme. Ces métallo-enzymes sont très nombreuses chez l'homme.

Le sélénium et le zinc sont communément appelés des nutriments antioxydants mais ces oligoéléments n'ont pas d'action antioxydante par eux-même et sont plutôt nécessaires à l'activité de certaines enzymes antioxydantes.

Le zinc entre directement dans la constitution de la SOD, enzyme majeure anti-radicaux libres grâce à son action sur les ions superoxydes, précurseurs de la chaîne des radicaux libres. Ce minéral joue un rôle structural ou régulateur dans plus de 200 enzymes, notamment celles impliquées dans la protection contre les radicaux libres (comme la SOD) et celles impliquées dans la synthèse protéique. D'autre part, le zinc joue aussi un rôle dans la biosynthèse des AG et des prostaglandines, soulignant son rôle dans la réaction inflammatoire. Les principales sources de zinc sont les fruits de mer, les aliments à base de blé complet et les noix. L'apport journalier devrait être de 8 à 10 mg.

Le sélénium participe aussi à la lutte contre les radicaux libres en étant un constituant indispensable de certaines enzymes antioxydantes, dont la glutathion peroxydase. Les autres sélénoenzymes connues sont la thiorédoxine réductase qui contrôle la réduction des thiols cellulaires en maintenant à l'état réduit la thiorédoxine ; la sélénoprotéine P ; la déidoase... Par ailleurs, le sélénium agit à plusieurs niveaux dans le métabolisme de l'acide arachidonique, notamment en contrôlant la concentration intracellulaire des hydroperoxydes. Les principales sources de sélénium sont les crustacés, les abats, les poissons et les fruits secs. L'apport journalier recommandé est de 60 µg. Des études ont montré une association entre les MCV et une carence en sélénium.

Le cuivre et le manganèse peuvent aussi agir contre les radicaux libres, mais ils peuvent aussi dans certains cas favoriser l'oxydation, donc, prudence.

2.2.6.Les fruits à coques. **43. 48. 93. 94. 95.**

Les fruits à coques (noix, noisettes, amandes, pistaches, cacahuètes, noix de pécan, noix de macadamia) sont des aliments dont la composition est idéale pour un patient hypercholestérolémique. En effet, ils sont riches en AG insaturés mais contiennent aussi des phytostérols, des fibres, des polyphénols ainsi que de la vitamine E et des micronutriments comme le cuivre et le magnésium. Ils sont pauvres en SFA. (48. 94. 95.)
79% de leur énergie proviennent des graisses, dont 91% viennent des AG insaturés (avec 62% issue des AGMI) (95.). Les noix du noyer sont, quant à elles, principalement composées d'AGPI (66%) et riches en ALA. (48.)

Le mécanisme d'action des fruits à coques est principalement lié à leur teneur en AG insaturés, mais aussi à leur combinaison avec des fibres, des phytostérols et des polyphénols. (48. 93.)

La consommation de fruits à coques permet de diminuer les taux de TC et LDL-c. Cet effet est dose-dépendant. En effet, pour abaisser le LDL-c de 1%, il faut consommer 7 g d'amande par jour, 4 g de noix, 11 g de noix de pécan, 4 g de cacahuètes, 10 g de noix de macadamia, 4 g de pistaches (Jenkins 2002, 48.). La quantité de fruits à coques nécessaire pour obtenir une baisse importante du LDL-c est relativement grande et pourrait être difficilement intégrable à l'alimentation. Cependant, même en proportion plus petite, l'apport de fruits à coques permet une baisse complémentaire du reste du régime hypocholestérolémiant.

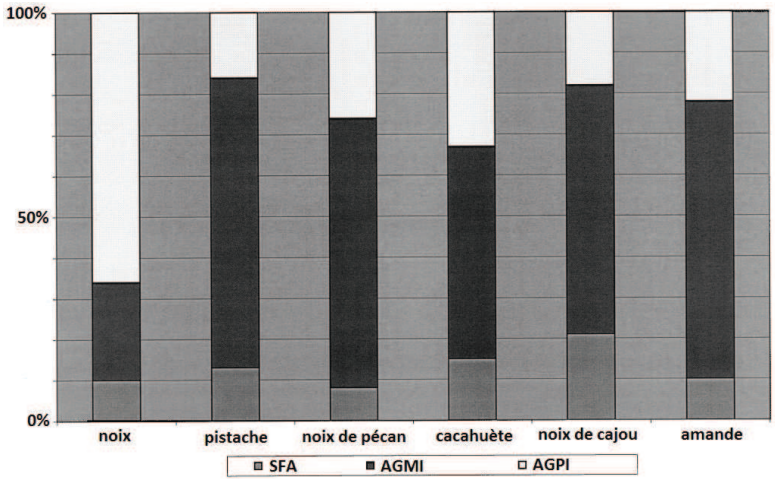


Figure 24 : Teneur et répartition des lipides dans les fruits à coques (93.)

Les fruits à coques ont donc de nombreuses caractéristiques avantageuses. La plus importante est leur profil lipidique favorable, qui peut être utilisé lors d'un régime hypocholestérolémiant. De plus, leurs autres composants ont aussi des effets hypocholestérolémiants qui permettent aussi de réduire les risques cardiovasculaires.

2.3.Influence du poids et de l'activité physique. **10. 34. 36. 38. 96. 97. 98. 99. 100.**

Les études ont montré que les taux de LDL-c peuvent être réduits grâce à une perte de poids chez les personnes en surpoids ou obèses. En effet, une perte de poids affecte favorablement le profil lipidique. Une perte de poids de 5 à 10% du poids corporel conduit à une réduction d'environ 15% du LDL-c, de 20 à 30% des TG et à une augmentation de 8 à 10% du HDL-c (10. 36. 96.). L'ampleur de la réduction du LDL-c et des TG est directement liée au poids perdu, alors que la relation entre le HDL-c et la perte de poids est plus faible.

Une perte de poids, même de quelques kilogrammes, permet de réduire les taux de LDL-c indépendamment du régime alimentaire. Elle permet d'améliorer et de maintenir la réduction obtenue via le régime hypocholestérolémiant.

En plus de son effet sur le profil lipidique, une perte de poids apporte des bénéfices sur le contrôle glycémique, la pression artérielle, l'inflammation et la fibrinolyse. (36.)

Dans les recommandations, l'accent sur une perte de poids est placé après les autres mesures alimentaires ayant pour but l'abaissement du taux de LDL-c afin de ne pas surcharger le patient avec une multitude de messages alimentaires. (10.)

L'inactivité physique est un facteur de risque des maladies coronariennes. Il est donc

recommandé d'introduire une activité physique chez les patients dyslipidémiques. L'augmentation d'une activité physique régulière permet de réduire les taux de LDL-c et TG et d'augmenter ceux de HDL-c. D'autre part, l'activité physique donne aussi lieu à une réduction de la pression artérielle.

Une association a été montrée entre une augmentation de l'activité physique et la réduction de la mortalité globale. Un risque réduit de mortalité cardiovasculaire a été observé chez les personnes actives comparées aux personnes sédentaires (36.). Une augmentation de la dépense énergétique de 1200 kilocalories par semaine (ce qui équivaut à 30 minutes de marche d'intensité modérée presque tous les jours ou 120 minutes par semaine) est associé à une réduction de 20 à 30% du risque de mortalité (34. 36. 38. 98.). Kodama (2007)(98.) a rapporté que pour les dépenses supérieures à ce seuil, il existe une réponse-dose et que chaque prolongation de 10 minutes d'exercice (au-delà de 120 minutes par semaine) était associée à une augmentation de 0,014 g/L du HDL-c.

Il est recommandé de pratiquer une activité physique quotidienne d'intensité modérée de 30 minutes. Il est à noter que la quantité est plus importante que l'intensité. Afin de réussir à atteindre ce temps d'exercice, il est possible de fractionner l'activité physique tout au long de la journée (par exemple 10 minutes de marche plusieurs fois dans la journée). Les personnes sédentaires ayant des maladies préexistantes devront commencer à un niveau d'intensité moins élevé et augmenter graduellement le niveau. (38.)

Quelques exemples de programmes d'exercice (10. 36. 38.) :

- à effectuer dans le cadre des activités de routine quotidienne (les activités peuvent être combinées pour obtenir au moins les 30 minutes d'activité sur la plupart des jours de la semaine) :
  - marcher et faire du vélo plus souvent,
  - être assis et utiliser la voiture moins souvent,
  - descendre du bus plus tôt et marcher ou faire du vélo sur la distance restante,
  - garer la voiture plus loin,
  - prendre les escaliers plutôt que les ascenseurs,
  - faire de l'exercice ou du vélo d'appartement en regardant la télévision,
  - jouer avec ses enfants,
  - faire une promenade de 10 minutes le matin, à midi et après dîner,
  - faire du jardinage.
- à effectuer dans le cadre de votre programme d'exercice ou de loisir (toutes ces activités sont à réaliser à intensité modérée) :
  - marcher rapidement pendant 30 minutes,
  - faire un jogging de 15 minutes,
  - jouer au volley-ball ou basket-ball pendant 45 minutes,
  - jouer aux raquettes pendant 45 minutes,
  - faire du vélo pendant 30 minutes,
  - faire de la natation pendant 20 minutes.

La pratique d'une activité physique régulière permet d'augmenter légèrement le taux de HDL-c et de diminuer celui des TG. En revanche, elle a peu ou pas d'effet sur le taux de LDL-c (diminution de 0,04 g/L). Il a été observé une augmentation de la taille des particules LDL (moins athérogènes), sans changement des concentrations plasmatiques (Kraus, 2002, 99.). L'augmentation du HDL-c est de 0,02 à 0,08 g/L (soit 4 à 22%) et peut aller jusqu'à 0,15 à 0,19 g/L chez certaines personnes et la diminution des TG est de 0,05 à 0,38 g/L (soit 4 à

37%). (36. 98. 99. 100.)
Sans restriction énergétique concomitante, l'exercice produit seulement une petite perte de poids (1 à 2 kg), donc les améliorations lipidiques sont relativement indépendantes de la perte de poids. 36.

Les personnes ayant un taux modéré de TC (< 2,2 g/L) et étant moins obèses répondent mieux à l'exercice physique. En revanche, l'âge, le sexe ou les taux de HDL-c et de TG ne sont pas prédictifs. (100.)

3.Prise en charge pharmacologique.

3.1.Les statines.

Les statines ont récemment été remises en question suite à la publication du livre du docteur Even. En effet, ce dernier a affirmé que les statines avaient une efficacité minime, qu'elles avaient peu d'impact sur la mortalité cardiaque et qu'elles étaient inefficaces sur le risque cardiovasculaire. Selon lui, le cholestérol n'a aucun rôle dans les maladies artérielles et donc, les statines sont inutiles dans ce contexte.

Les professionnels ainsi que les autorités de santé ont réagi à cette publication. La Haute Autorité de Santé a rappelé qu'il y avait un niveau de preuve rarement égalé, par rapport à d'autres médicaments, quant à l'efficacité des statines. Elle a cependant reconnu que les statines étaient trop prescrites mais qu'elles étaient efficaces pour prévenir les complications cardiovasculaires chez les patients à risque. En effet, il y a un recours abusif aux statines en prévention primaire chez des patients qui ne sont pas à haut risque et en même temps un défaut de prescription chez les patients qui le justifient.

Les autorités sanitaires se sont inquiétées de la réaction des patients suite à la sortie de ce livre. Le risque était que des patients arrêtent leur traitement d'eux-mêmes et deviennent réticents aux traitements. Cet arrêt d'une classe de médicament peut encourager les patients à arrêter d'autres traitements, comme les anticoagulants. Une étude a été menée pour évaluer l'impact de cette controverse sur l'observance des patients vis-à-vis des statines (étude EVANS, 101.). 24% des patients traités en prévention primaire avaient l'intention d'arrêter leur traitement contre 9% en prévention secondaire. Il a été évalué que si ces pourcentages de patients arrêtaient leur traitement, cela engendrerait près de 5000 événements cardiovasculaires majeurs dont 1100 décès par an. Par ailleurs, 19% des patients traités en prévention primaire avaient des doutes quant aux bénéfices d'un traitement par statine contre 10% en prévention secondaire.

L'impact des médias sur la santé est important. Il est donc crucial d'être prudent avec les messages délivrés à la population et de prendre le temps d'expliquer aux patients les bénéfices des traitements qui leurs sont prescrits.

3.1.1.Renseignements généraux et propriétés physico-chimiques.

3.1.1.1.DCI et noms de spécialités. **102. 103.**

On trouve aujourd'hui sur le marché 5 statines commercialisées en France :

- simvastatine (1988) : Zocor®, Lodales®
- pravastatine (1991) : Vasten®, Elisor®

- fluvastatine (1994) : Lescol®, Fractal®
- atorvastatine (1997) : Tahor®
- rosuvastatine (2003) : Crestor®

La cérivastatine a été retirée du marché mondial le 8 août 2001 suite à un nombre important de cas de rhabdomyolyses sévères. Celles-ci se sont avérées nettement plus fréquentes que ce qui était observé avec les autres statines. Le risque était d'autant plus important lorsqu'elle était associée au gemfibrozil. La FDA (Food and Drug Administration) a publié les chiffres concernant les notifications de rhabdomyolyses mortelles et les a rapportés aux quantités prescrites des différentes statines aux États-Unis. Le nombre de cas de rhabdomyolyses mortelles sous cérivastatine était d'environ 3,16/millions de prescriptions (soit une incidence de 16 à 80 fois plus importante qu'avec les autres statines). Même en excluant les cas associant gemfibrozil et cérivastatine (reconnue comme à haut risque), le nombre de cas mortels reste très supérieur à celui observé avec les autres statines : 1,9/millions de prescriptions (soit 10 à 50 fois plus qu'avec les autres statines).

La lovastatine est quant à elle commercialisée aux États-Unis (1987) et la pitavastatine en Inde et au Japon (2003).

3.1.1.2.Structure et propriétés physico-chimiques. **104. 105. 106. 107. 108. 109. 110.**

Les statines sont classées en 3 groupes selon leur structure chimique et leur origine.

On trouve tout d'abord les statines de 1ère génération : elles sont hémisynthétiques, issues de la fermentation fongique d'*Aspergillus terreus* (lovastatine, simvastatine) ou de la bactérie *Nocardia autotrophica* (pravastatine). Les statines de 2ème génération sont synthétiques et racémiques (fluvastatine). Enfin les statines de 3ème génération sont synthétiques et issues d'un seul énantiomère pur (atorvastatine, rosuvastatine). (105. 106. 107. 108. 109.)

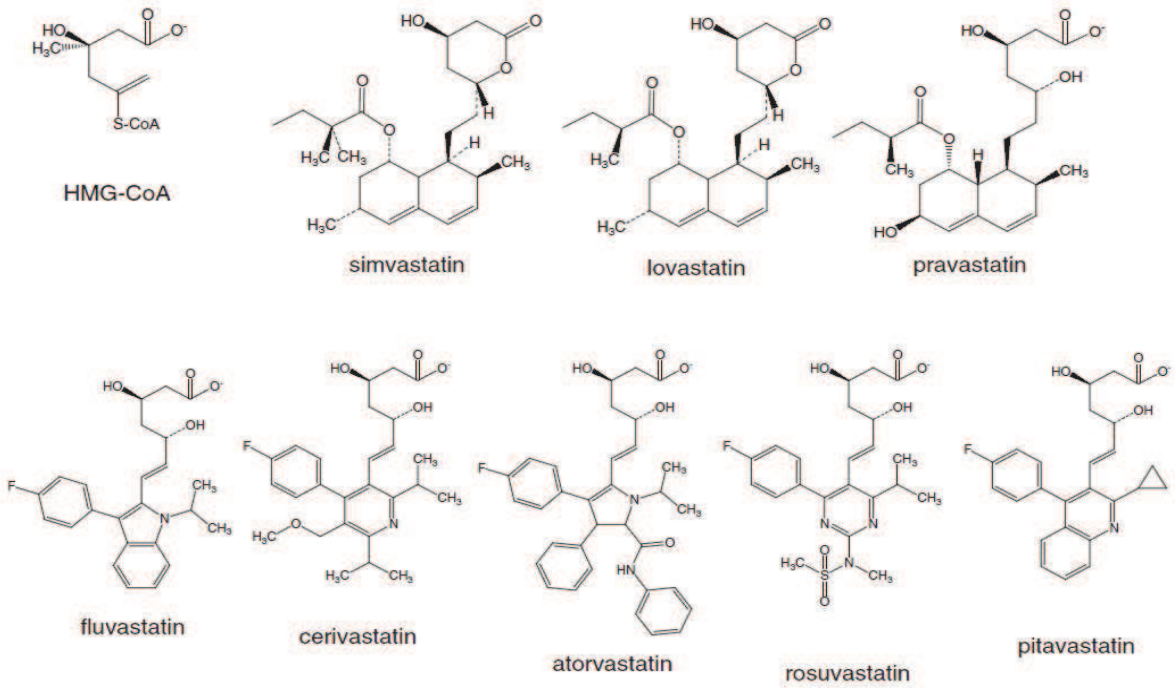


Figure 25 : Structure des statines (109.)

Toutes les statines contiennent dans leur structure chimique un cycle lactone (ouvert ou fermé), analogue à l'acide mévalonique. Une chaîne carbonée lie le cycle lactonique à un fragment lipophile hémisynthétique (simvastatine, pravastatine) ou synthétique (atorvastatine, rosuvastatine, fluvastatine). (106. 109. 110.)

Les statines sont synthétisées sous forme active. Seules la lovastatine et la simvastatine sont des promédicaments, administrés sous forme lactonique et activés secondairement après hydroxylation enzymatique du noyau. (104. 105. 106. 107. 109.)

Selon leur structure chimique, leur affinité pour l'HMGCoAR est différente, ce qui détermine leurs effets pharmacologiques et leurs propriétés pharmacocinétiques.

3.1.2.Pharmacodynamie.

3.1.2.1.Généralités. **4. 107. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115.**

Les statines inhibent la biosynthèse du cholestérol par inhibition compétitive et réversible de l'HMGCoA réductase. Cette inhibition est due à une analogie de structure avec l'HMGCoA, substrat naturel de l'enzyme. L'HMGCoAR permet la transformation de l'HMGCoA en mévalonate, c'est l'étape limitante de la synthèse endogène du cholestérol.

Elles diminuent le taux de LDL-c en augmentant la capture hépatique des LDL et en augmentant leur dégradation hépatique (élimination biliaire). Cette épuration hépatique diminue la durée de vie des LDL dans le plasma et donc diminue leur concentration.
Ces augmentations de capture et de dégradation sont dues à une stimulation de l'expression des récepteurs hépatiques aux LDL, stimulation liée à l'inhibition de l'HMGCoAR. En effet cette inhibition entraîne une diminution de la concentration intracellulaire de cholestérol qui régule l'expression des gènes chargés de coder pour les protéines qui permettent d'approvisionner les cellules en cholestérol. Il y a donc augmentation de l'expression des gènes codant pour le LDL-R ainsi que pour certaines enzymes comme l'HMGCoA réductase ou l'HMGCoA synthase.
La régulation de l'expression des gènes dépend de facteurs de transcription attachés à la membrane du réticulum endoplasmique : ce sont les SREBP.
Une fois l'expression stimulée, il y a augmentation du nombre de récepteurs donc augmentation de la capture de LDL et donc diminution du taux de LDL circulantes.

Par ailleurs, on observe une diminution de sécrétion des lipoprotéines VLDL par le foie (défaut d'assemblage), une dégradation intracellulaire de l'apo-B, constitutive des LDL ainsi qu'une augmentation des HDL (anti-athérogènes).

3.1.2.2.Effets des statines sur les taux de lipides. **4. 107. 112. 114.**

Les statines baissent le LDL-c plasmatique de 20 à 60% chez les patients hypercholestérolémiques, les niveaux de TG de 10 à 30%. Leurs effets sur les niveaux de HDL-c sont toutefois plus modestes (+6 à 16%).
L'effet des statines est visible 1 à 2 semaines après le début du traitement et est maximal après 4 à 6 semaines de traitement. Il existe un effet-dose et une réponse variable selon les substances utilisées. La réponse a une majoration posologique n'est pas linéaire. De façon générale, le doublement de la dose minimale entraîne une réduction supplémentaire du LDL-c d'environ 6%.
Les statines ont des efficacités différentes sur la baisse du LDL-c. L'atorvastatine montre une

meilleure réduction du LDL-c que la pravastatine, la simvastatine et la lovastatine (étude CURVES : randomisée pendant 8 semaines). Ces résultats ont été confirmé sur le long terme. Après 1 an de traitement, les réductions des concentrations de LDL-c induites par l'atorvastatine restent significativement supérieures à celles générées par la pravastatine, la simvastatine et la lovastatine.
La rosuvastatine est plus puissante que l'atorvastatine ainsi que la pravastatine et la simvastatine. La pravastatine et la simvastatine ont une action plus marquée sur l'élévation du HDL-c et un effet global sur le risque lipidique de ce fait sans doute au moins égal à l'atorvastatine.

Statine	Posologie maximale journalière	Modification maximale du LDL-c	Modification maximale des TG	Modification maximale du HDL-c
atorvastatine	80 mg	-50%	-37%	+6%
fluvastatine	80 mg	-24%	-10%	+8%
pravastatine	40 mg	-34%	-24%	+12%
simvastatine	80 mg	-47%	-18%	+12%
rosuvastatine	40 mg*	-55%	-33%	+14%
*forme à 40 mg non commercialisée en France				

Figure 26 : Effets des statines sur les concentrations lipidiques (107.)

3.1.2.3.Les effets pléiotropes des statines. **104. 107. 108. 111. 113.**

Les statines, en plus d'agir sur le cholestérol, exercent d'autres actions. Toutes les statines exercent des effets pléiotropes similaires sur le plan qualitatif mais pas au niveau quantitatif.
Au niveau pharmacologique, ces effets sont liés en partie à la modification de transduction intracellulaire par diminution de concentration des isoprénoïdes qui servent d'intermédiaire pour la prénylation de certaines protéines spécifiques. Ces protéines prénylées sont alors impliquées dans de nombreux processus comme la prolifération cellulaire, la transduction de signal, la différenciation cellulaire.

- tonus vasculaire : (104. 107. 108. 111.)

Le traitement par statines restaure la plupart des fonctions normales des cellules vasculaires par augmentation notamment de l'expression de la NO synthase endothéliale et inhibition de la production de radicaux libres.
De façon complémentaire, elles augmentent la production du NO via l'inhibition de la production de l'anion superoxyde produit par la NADPH oxydase.
C'est un effet classe. Toutefois la baisse des lipides est elle-même un facteur important d'amélioration des dysfonctionnements endothéliaux en diminuant le stress oxydant vasculaire et la propension des LDL à être oxydées (ces dernières sont responsables de l'inhibition de la transcription du gène de la NO synthase endothéliale).
Les statines diminuent aussi la vasoconstriction artérielle en réduisant la production d'endothéline des cellules endothéliales et en diminuant l'expression transcriptionnelle (baisse d'accumulation des ARNm) de la pré-proendothéline. Ce mécanisme implique l'inhibition de l'activité de la protéine Rho par défaut de prénylation (voie des isoprénoïdes).

- effet anti-inflammatoire : (104. 107. 108. 111. 113.)

Le traitement par statine réduit l'accumulation de macrophages, de métalloprotéases, de facteurs tissulaires, et d'autres médiateurs pro-inflammatoires. Cet effet a un rôle dans la

stabilisation de la plaque. L'effet anti-inflammatoire serait lié à l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6) pour la pravastatine, la fluvastatine et la lovastatine; à la réduction de la production de MMP par les macrophage pour la fluvastatine. En effet les métalloprotéases matricielles sont des enzymes libérées par les macrophages qui participent au remodelage tissulaire en dégradant la matrice extracellulaire, ce qui entraîne une fragilisation de la paroi. Les statines en bloquant ce mécanisme permettent une stabilisation de la plaque d'athérome.

La protéine C-réactive (CRP) est synthétisée principalement dans le foie, sous l'effet de diverses cytokines de l'inflammation. C'est un marqueur biologique de l'inflammation. La CRP pourrait avoir des effets pro-inflammatoires directs en stimulant la synthèse de facteurs tissulaires et du facteur chimio-attracteur des monocytes MCP-1. Les statines diminuent les concentrations de CRP de 15 à 25% indépendamment de la concentration de cholestérol.
Tout cela permet d'évoquer un rôle bénéfique des statines dans l'athérosclérose d'une part par leurs propriétés anti-inflammatoires et d'autres part en prévenant et en stabilisant la plaque.

- adhérence endothéliale : (108.)

Les statines entraînent une baisse de l'adhérence des monocytes à l'endothélium induite par des inhibiteurs de production de NO ou par le PAF (platelet activating factor). Au niveau des monocytes, les statines diminuent l'expression de surface des intégrines (ligands des molécules d'adhérence) et elles reconnaissent un domaine extracellulaire de l'intégrine empêchant ainsi l'adhérence cellulaire.

- effet anti-thrombotique : (104. 107. 111. 113.)

Les statines diminuent l'agrégation plaquettaire. Elles inhibent la production de thromboxane A2 qui est prothrombotique et diminuent le PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) qui est un inhibiteur de la fibrinolyse. Les LDL oxydées, elles, stimulent l'activation plaquettaire. Donc, la diminution des LDL par les statines permet de réduire cette activation plaquettaire.

- effet anti-prolifératif : (104. 111. 113.)

Les statines inhibent la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle et donc ralentissent la formation des plaques d'athérome.

3.1.3.Pharmacocinétique.

3.1.3.1.Absorption. **105. 107. 110. 113. 116. 117. 118.**

Toutes les statines sont rapidement absorbées. L'absorption varie entre 30% pour la lovastatine et l'atorvastatine et 98% pour la fluvastatine.
Le pic plasmatique est obtenu entre 0,5 h pour la fluvastatine et 3 h pour l'atorvastatine, la rosuvastatine et la lovastatine après l'administration de la statine.
L'effet de premier passage hépatique est important pour toutes les statines. En effet, il va de 20% d'extraction pour l'atorvastatine à 80% pour la simvastatine.
Ce fort effet de premier passage est à l'origine de la faible biodisponibilité systémique des statines. En effet, la biodisponibilité absolue des statines ne dépasse pas 25% (pour la fluvastatine).

La prise alimentaire n'interfère pas sur l'absorption des statines, elle diminue la biodisponibilité de la pravastatine, de la fluvastatine et de l'atorvastatine sans pour autant modifier l'effet hypocholestérolémiant des statines. La lovastatine, quant à elle, voit sa biodisponibilité augmentée par la prise alimentaire.

La prise se fait donc indépendamment du repas, de préférence le soir car la synthèse de cholestérol a lieu durant la nuit.

3.1.3.2.Distribution. **104. 105. 107. 109. 113. 117. 119.**

Les statines sont toutes fortement liées aux protéines plasmatiques (≥ 95%) excepté la pravastatine qui n'est liée qu'à 50%, principalement à l'albumine.

La lipophilie varie selon les substances actives. La simvastatine, la lovastatine et l'atorvastatine sont lipophiles. La simvastatine et la lovastatine administrées sous forme de promédicament sont plus lipophiles que les statines administrées sous forme active. La pravastatine et la rosuvastatine sont toutes les deux hydrophiles. Quant à la fluvastatine, elle est majoritairement hydrophile.
La lipophilie permet une meilleure diffusion tissulaire car les substances actives traversent la membrane lipidique par simple diffusion passive et elle permet un métabolisme hépatique pour leur élimination.
Les composés hydrophiles quant à eux inhibent plus fortement l'HMGCoAR et peuvent être excrétés en évitant un métabolisme dépendant des cytochromes.
Bien que le taux circulant de pravastatine non liée soit 10 fois supérieur aux autres statines, sa distribution tissulaire est limitée à cause de son hydrophilie.

On a observé une variabilité interindividuelle d'exposition aux statines avec l'atorvastatine et la rosuvastatine (119.). En effet, les concentrations de statines varient d'environ 45 fois chez des patients prenant la même dose. Cette variabilité est due aux polymorphismes des transporteurs d'efflux (ABCG2) et d'apport (SLCO1B1). 90% de la variabilité de concentration de la rosuvastatine peut s'expliquer par 2 polymorphismes qui réduisent la fonction des transporteurs : le transporteur d'apport (SLCO1B1) et le transporteur d'efflux ABCG2. En revanche, la variabilité de l'atorvastastine est divisée entre 2 polymorphismes de SLCO1B1 et l'activité des cytochromes 3A.

3.1.3.3.Métabolisme. **104. 105. 107. 109. 117. 120.**

La plupart des statines sont métabolisées par les cytochromes P450.
La simvastatine, la lovastatine et l'atorvastatine sont majoritairement métabolisées en métabolites actifs par les CYP3A4 hépatiques et intestinaux.
La fluvastatine et, dans une moindre mesure la rosuvastatine, sont métabolisées par le CYP2C9 en métabolites inactifs.
La pravastatine n'est pas métabolisée par le système des cytochromes mais elle est transformée par voie enzymatique dans le cytosol du foie (isomérisation, glucuruconjugaison, oxydation).

Dans les hépatocytes, les formes lactones de la lovastatine et de la simvastatine subissent un métabolisme important : c'est l'activation des lactones. Il y a glucuronidation par l'UDP-glucuronyl transférase puis lactonisation des acyls glucuronides-HMG-like. Cette lactonisation est commune pour toutes les statines avec cycle acide ouvert.
Les statines lactonisées peuvent être soit converties de nouveau en forme acide ouverte par une carboxyestérase et par la suite métabolisées ou excrétées dans la bile ou l'urine, soit directement métabolisées par le CYP450 sous forme de lactone.
Les formes lactones sont plus rapidement métabolisées que les formes acides ouvertes par les CYP450.

3.1.3.4.Élimination. **4. 104. 105. 107. 109. 112. 113. 117.**

Toutes les statines et leurs métabolites sont excrétées principalement par la bile dans les fèces (60 à 98%), alors que leur excrétion urinaire est très faible (< 2% à 20%). Ainsi l'insuffisance rénale ne modifie pas de façon majeure leur ½ vie d'élimination (s'il y a insuffisance rénale, il faut préférer l'utilisation de l'atorvastatine et de la fluvastatine dont l'élimination rénale est très faible. La pravastatine qui est hydrophile est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère tout comme la rosuvastatine).

Les statines lipophiles sont facilement réabsorbées à travers le tubule rénal et ne sont pas excrétées dans les urines. Elles doivent être métabolisées en dérivés hydrophiles avant de pouvoir être excrétées par les urines, c'est pourquoi l'excrétion urinaire est mineure.
La ½ vie d'élimination des premières statines apparues sur le marché est courte (de moins de 1 h pour la fluvastatine à 4 h pour la lovastatine). Les statines les plus récentes (atorvastatine et rosuvastatine) ont une ½ vie d'élimination plus longue qui va de 14 à 20 h. Cet allongement peut entraîner des risques d'accumulation.

Voici un tableau récapitulatif des propriétés pharmacocinétiques des statines, qui varient selon leurs propriétés physico-chimiques.

Statine	Atorvastatine	Fluvastatine	Lovastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Prodrogue	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui
Absorption						
Prise alimentaire	Ø13%	variable	≠50%	Ø30%	-	-
Bio-disponibilité	12%	24%	< 5%	18%	20%	< 5%
Tmax	2-3h	0,5-1h	2-4h	0,9-1,6h	3h	1,3-2,4h
Cmax	27-66 ng/mL	448 ng/mL	10-20 ng/mL	45-55 ng/mL	NR	10-34 ng/mL
Distribution						
Liaison protéique	> 90%	> 99%	> 95%	50%	NR	95%
Lipophilie	Lipophile	Hydrophile	Lipophile	Hydrophile	Hydrophile	Lipophile
Métabolisme	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	Sulfatation	CYP2C9	CYP3A4
Extraction hépatique	> 70%	> 68%	> 70%	50%	90%	80%
Métabolites	Actifs	Inactifs	Actifs	Inactifs	Non	Actifs
Elimination						
Demi-vie	15-30h	< 1h	3-4h	1-3h	13-20h	2-3h
Urine	< 2%	5%	10%	20%	10%	13%
Fèces	> 98%	90%	83%	70%	90%	60%

Figure 27 : Propriétés pharmacocinétiques de statines (107.)

3.1.4.Les interactions médicamenteuses. **4. 103. 104. 105. 107. 109. 113. 116. 121.**

Un certain nombre d'interactions médicamenteuses ont été décrites avec les statines. Elles sont d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Il faut faire particulièrement attention aux médicaments élevant les concentrations en statines qui majorent donc le risque de toxicité musculaire et hépatique.

3.1.4.1.Les interactions pharmacodynamiques.

Il s'agit de l'addition ou de la synergie d'effets indésirables des statines par d'autres classes médicamenteuses présentant les mêmes effets indésirables. (107.)
Par exemple, les fibrates, tout comme les statines, sont à l'origine de myotoxicité. L'addition de ces deux classes de médicaments entraîne un risque accru de survenue de rhabdomyolyse. Ce risque musculaire est commun à l'ensemble de la classe des hypocholestérolémiants, avec cependant une plus grande fréquence avec les statines.

3.1.4.2.Les interactions pharmacocinétiques.

Le mécanisme de ces interactions se situe principalement au niveau du métabolisme hépatique et intestinal des statines par les cytochromes. (4. 103. 104. 105. 107. 109. 113. 116. 121.)
D'une façon générale, les médicaments inhibiteurs du cytochrome vont augmenter les concentrations sériques de statines en ralentissant leur métabolisme, alors que les activateurs ou inducteurs enzymatiques accélèrent au contraire leur élimination.

La simvastatine, la lovastatine et l'atorvastatine sont concernées par les médicaments agissant sur le CYP3A4.
Les principaux inhibiteurs de ce cytochrome sont : des antifongiques azolés tels que le kétoconazole, l'itraconazole, des antibiotiques macrolides comme l'érythromycine et la clarithromyine, des bloqueurs des canaux calciques tels que le vérapamil et le diltiazem, des inhibiteurs de la protéase du VIH comme l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir; la ciclosporine, le jus de pamplemousse.
Les principaux inducteurs enzymatiques sont la carbamazépine, la rifampicine, la phénytoïne, le phénobarbital ainsi que le millepertuis.

La fluvastatine métabolisée par le CYP2C9 et dans une moindre mesure la rosuvastatine ainsi que la pravastatine, non métabolisée par les cytochromes, présentent peu d'interactions médicamenteuses et donc un risque moindre.

Toutes les statines sont susceptibles d'interagir avec les anticoagulants oraux, provoquant ainsi une augmentation de l'effet anticoagulant. Il est donc nécessaire de surveiller fréquemment l'INR et le TP en cas d'utilisation concomitante. (105. 113. 121.)

D'autre part, certaines statines sont transportées par un transporteur membranaire actif, la P-glycoprotéine, présent au niveau de la bordure en brosse des entérocytes. Cette protéine est une protéine d'efflux qui contribue à chasser les statines dans la lumière intestinale et à diminuer ainsi leur biodisponibilité. La plupart des inhibiteurs du 3A4 sont également inhibiteurs de la P-glycoprotéine, les interactions médicamenteuses sont donc le résultat conjoint du métabolisme du CYP3A4 et de leur transport P-glycoprotéine-dépendant. (107.)

3.1.5.Les contre-indications. **103.**

3.1.5.1.Les contre-indications communes à la classe.

Les contre-indications communes à la classe des statines sont :

- l'hypersensibilité à l'un des constituants du médicament
- une affection hépatique évolutive, une élévation prolongée des transaminases sériques
- la grossesse et l'allaitement

La seule contre-indication relative aux statines est l'association aux fibrates.

3.1.5.2.Les contre-indications spécifiques à certaines statines.

L'atorvastatine est contre-indiquée avec l'itraconazole, le kétoconazole, la télithromycine, le stiripentol et la delavirdine
La rosuvastatine est contre-indiquée avec la ciclosporine, en cas de myopathie, en cas d'insuffisance rénale sévère.
La simvastatine est contre-indiquée en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que l'itraconzaole, le kétoconazole, les inhibiteurs de la protéase du VIH, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone.

3.1.6.Les effets indésirables.

3.1.6.1.Les effets indésirables musculaires. **4. 16. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 112. 120. 121. 122. 123.**

Ce sont les effets les plus préoccupants de ces médicaments. Ils sont connus depuis les débuts de l'utilisation clinique et ont défrayé la chronique (retrait de la cérivastatine du marché).
On distingue différents degré d'atteinte musculaire : les myalgies, les myopathies et les rhabdomyolyses.

- Les myalgies sont les effets indésirables musculaires les plus fréquents. Ce sont des douleurs musculaires diffuses mais affectant plus volontiers les muscles proximaux, avec une sensation de faiblesse musculaire et une tension douloureuse des muscles. Elles ne sont pas toujours associées à une élévation des créatines phosphokinases (CPK) qui peuvent être normales. Une biopsie musculaire montre des anomalies histologiques avec dysfonctionnement mitochondrial réversible à l'arrêt du traitement. (106. 108. 120. 122.)

- Les myopathies sont des atteintes musculaires qui associent aux symptômes des myalgies (douleurs musculaires, faiblesses, sensations douloureuses) une élévation importante et anormale des CPK (> 10N). Les manifestations cliniques sont aiguës ou subaiguës et sont associées à des symptômes principalement au niveau des muscles proximaux comme les cuisses, même si les symptômes peuvent être plus généralisés. L'incidence est de 0,1 à 0,2%.
L'électromyogramme montre l'existence d'une atteinte myogène avec des décharges spontanées. La biopsie musculaire, quant à elle, montre l'existence de phénomènes de nécrose des fibres musculaires avec une infiltration par des cellules inflammatoires ainsi que des zones de régénération. On observe aussi une variation de la taille des fibres musculaires. (104. 105. 106. 107. 108. 120. 122.)

- La rhabdomyolyse correspond à un syndrome résultant de la destruction du muscle strié squelettique. Cette destruction du muscle entraîne la libération de quantités importantes de

myoglobine qui génère une myoglobinémie et une myoglobinurie.
La rhabdomyolyse peut être asymptomatique et découverte de façon fortuite lors d'un bilan biologique avec une élévation très importante des CPK (souvent > 30-40N) et de la myoglobine. Des signes cliniques existent le plus souvent comme des myalgies souvent très intenses, des crampes, une faiblesse musculaire.
Si la lyse musculaire est importante, on observe aussi un déficit moteur et un empâtement musculaire et surtout cela peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë. Cette insuffisance rénale est due à la myoglobine qui exerce un effet toxique sur les cellules de l'épithélium tubulaire ce qui peut entraîner la formation de cylindres dans les tubules. De plus, la myoglobine peut inhiber la synthèse de monoxyde d'azote par les cellules épithéliales ce qui favorise une vasoconstriction rénale et une ischémie. Cette insuffisance rénale peut se compliquer d'une acidose métabolique, d'une hyperkaliémie, d'une hypocalcémie, d'une hyperphosphorémie. Les autres complications sérieuses sont une CIVD, une cardiomyopathie et une insuffisance respiratoire.
La biopsie musculaire montre un changement des cellules musculaires (une perte des stries transversales et des noyaux) avec une régénération partielle et pas d'infiltration de cellules inflammatoires. (106. 107. 108. 120. 121. 122.)

Il existe certains facteurs favorisant la survenue d'atteinte musculaire qui sont : un âge avancé (> 80 ans, plus sensibles aux myopathies), une hypothyroïdie, une polymédication (interaction au niveau des cytochromes), une insuffisance rénale, des traumatismes majeurs, un désordre électrolytique, des infections, un abus d'alcool, une acidose métabolique. (4. 104. 105. 106. 107.)

D'autre part, on constate que ces effets musculaires sont dose-dépendants (104. 106. 112. 120.). La lipophilie de la statine joue aussi un rôle dans ces effets. En effet les statines les plus lipophiles seraient aussi les plus myotoxiques car elles pénètrent plus facilement dans le myocyte (la pravastatine est donc la moins myotoxique des statines) (105. 106. 120.).

Le mécanisme par lequel les statines peuvent induire une atteinte musculaire reste hypothétique. L'atteinte musculaire serait dépendante de l'inhibition de la synthèse de mévalonate par l'HMGCoAR vraisemblablement via la déplétion en un ou plusieurs de ses métabolites.

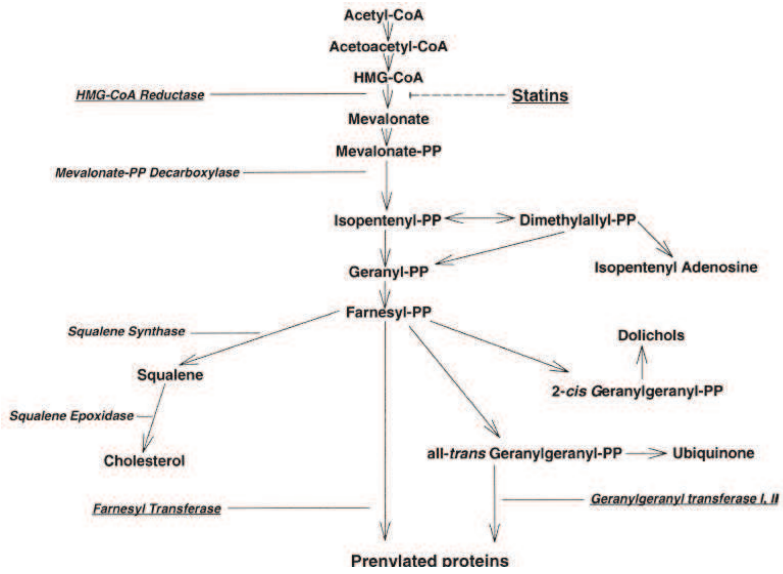


Figure 28 : Effets indésirables musculaires des statines, la voie du mévalonate (117.)

Parmi les hypothèses proposées, on trouve les suivantes : (105. 106. 109. 120. 121.)

- une diminution de la concentration mitochondriale en ubiquinone ou Coenzyme Q. L'ubiquinone est un stéroïde isoprénoïde qui assure le transport d'électrons et intervient dans la production d'énergie cellulaire (ATP) au niveau mitochondrial. Une diminution des réserves d'ATP compromet le fonctionnement normal du myocyte et peut en expliquer l'instabilité et la destruction.
  La réduction du taux de Coenzyme Q peut être l'une des causes de la myotoxicité.
  Cependant les résultats d'études divergent (109.) : selon Laaksonen *et al*. (1995, 1996) il n'y a pas de réduction alors que pour Folkers *et al*. (1990), Ghirlanda *et al*. (1993) et Paiva *et al*. (2003) une réduction des taux de Coenzyme Q est observé chez les patients sous statines.
  Mais d'autres études appuient cette hypothèse : chez des patients sous statines, le rapport lactate/pyruvate est augmenté, suggérant un dysfonctionnement mitochondrial (De Pinieux *et al*. 1996). De plus, des biopsies réalisées chez des patients ayant une myopathie induite par les statines suggèrent aussi un dysfonctionnement mitochondrial (augmentation du stockage des lipides et fibres musculaires rouges en lambeaux) (Philipps *et al*. 2002).

- une perturbation de la synthèse de glycoprotéine au sein du myocyte (par défaut de synthèse d'un autre métabolite du mévalonate, le dolichol).

- un défaut d'activation ou un déficit des canaux chlore de cette membrane.

- l'équilibre entre les lipides membranaires et les lipides plasmatiques : une réduction des taux de cholestérol intracellulaire, ce qui modifie le contenu lipidique de la membrane et est responsable de la modification de la fluidité membranaire et d'altérations du fonctionnement des pompes Na^+/K^+. Cette altération entraîne des dommages irréversibles qui conduisent à la fuite d'enzymes telles que les CPK et à des dysfonctionnements avec destruction de la membrane cellulaire.

- une augmentation du calcium intracellulaire.

- Par ailleurs, il y a un rapport entre la réduction de synthèse de farnésyl-pyrophosphate et de géranyl-pyrophosphate et la réduction de la prénylation de petites protéines de liaison GTP comme Ras, Rac et Rho, ce qui contribue à l'apoptose des cellules musculaires. D'autre part, comme la myotoxicité n'est pas observée lorsque le cholestérol est réduit par l'inhibition de la squalène synthase, cela suggère que la myotoxicité des statines est due au farnésol et au géranyl géraniol, métabolites intermédiaires, mais pas au cholestérol lui-même.

Le risque musculaire des statines a suscité la formulation de recommandations de la part de l'AFSSaPS (123.) dont voici les principales :

- il n'existe pas de contre-indication d'ordre musculaire à la prescription d'une statine.
- certaines associations augmentent le risque musculaire.
- le risque musculaire est dose-dépendant.
- l'hypothyroïdie majore le risque musculaire.
- le dosage des CPK nécessite :
  - d'être pratiqué plus de 2 jours après un effort musculaire intense,
  - d'être systématiquement recontrôlé dans les 5 à 7 jours, en cas d'augmentation notable.
- un dosage des CPK devra être effectué avant traitement dans les situations à risque.

- tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK. A l'inverse, la surveillance systématique des CPK n'a aucun intérêt actuellement démontré en l'absence de signes cliniques.
- en principe, les signes musculaires disparaissent totalement après l'arrêt définitif d'un traitement par statine.

La surveillance biologique :
La mesure systématique des CPK n'est pas utile pour détecter les rares cas de myopathie à des doses standards. Il est demandé aux patients de signaler les douleurs musculaires nouvelles ou inexpliquées ainsi que les faiblesses et que les CPK soient dosées chez ces patients. Toutefois des douleurs musculaires sont communes chez les patients non traités et sont rarement dues à une myopathie. D'autres causes communes comme une activité physique inhabituelle, un traumatisme, une maladie de la thyroïde et des infections pouvant augmenter les taux de CPK doivent être envisagées. Une faiblesse musculaire ou une douleur bilatérale des muscles proximaux sans cause évidente sont des symptômes plus spécifiques et ces patients doivent avoir les CPK dosées.
Une élévation des CPK supérieure à 10 fois la normale est signe d'une myopathie.
Une coloration brune des urines est le signe d'une myoglobinurie.

Si une myopathie ou une rhabdomyolyse est détectée, il faut arrêter le traitement immédiatement. Si les CPK sont considérablement élevées (> 10000 UI/L), un apport de fluide est recommandé pour limiter les risques d'insuffisance rénale. Les taux de CPK et les douleurs s'atténuent en quelques jours et la récupération est totale en quelques semaines.
Si elle est due à une interaction avec un autre médicament, arrêt de celui-ci. Sinon, reprise de la statine à une dose plus faible ou bien changement de statine avec un suivi attentif.

Si les CPK augmentent mais de façon modérée (< 5N), avec myalgies modérées ou sans, l'arrêt du traitement n'est pas nécessaire.
Si les CPK augmentent (< 10N) avec des symptômes d'accompagnement, une surveillance est nécessaire pour vérifier si les CPK ne continuent pas d'augmenter.

3.1.6.2.Les effets indésirables hépatiques/troubles hépatobiliaires. **4. 102. 104. 105. 107. 108. 121. 122.**

Les ⅔ du cholestérol total du corps sont issus de source endogène avec le foie pour premier lieu de synthèse. Cependant les effets indésirables hépatiques sont rares pendant le traitement par statine et se manifestent principalement comme une élévation asymptomatique des taux sériques des transaminases, enzymes hépatiques, chez seulement 1 à 2% des patients.
Cette légère atteinte hépatique est dose-dépendante. En effet, elle est d'autant plus fréquente que la posologie est élevée. Aux doses standard, il y a peu ou pas d'effets sur les γ-glutamyl-transpeptidases, la phosphatase alcaline ou la bilirubine. En revanche, à fortes doses, l'effet sur les taux de transaminases est important et des effets sur d'autres enzymes hépatiques ainsi que sur la bilirubine émergent.

Cependant, cette atteinte hépatique pourrait être due à la diminution importante du LDL-c.
L'augmentation des transaminases est transitoire et réversible. Elle survient dans les premiers mois de traitement et disparaît à l'arrêt du traitement ou en diminuant la dose. Parfois, les taux peuvent revenir à la normale malgré la poursuite du traitement par statine.

La surveillance biologique :
On effectue une mesure de référence de la fonction hépatique avant d'instaurer le traitement.

Un contrôle de routine est demandé après 3 mois de traitement.
Ultérieurement, il n'existe pas de données scientifiques permettant de proposer une périodicité à ces contrôles. Dans ces conditions, en l'absence de point d'appel et chez les patients dont les transaminases étaient normales, un contrôle annuel est recommandé.
Chez les personnes ayant des transaminases anormales (pas évaluées dans les essais car exclues), mais stables, et qu'il n'y a pas d'autres preuves de maladie active, le traitement par statine est possible avec un contrôle régulier au début mais poursuite du traitement si les résultats sont stables. Si d'autres tests sont anormaux comme la bilirubine ou une autre enzyme, le traitement est arrêté.
Une augmentation de 2 à 3 fois la normale chez un patient asymptomatique nécessite une surveillance mais est le plus souvent résolue durant le traitement.
Une augmentation supérieure à 3 fois la normale persistante impose l'arrêt du traitement.

3.1.6.3.Les atteintes nerveuses périphériques. **102. 107. 124.**

Cet effet indésirable est très rare. Ce sont des polyneuropathies le plus souvent. On observe des atteintes sensitives ou sensitivomotrices qui se manifestent principalement par des paresthésies et des sensations d'engourdissement des membres inférieurs, accompagnées de troubles objectifs de la sensibilité et d'une diminution voire d'une abolition des réflexes ostéotendineux (principalement achiléens). Parfois cette atteinte est associée à une diminution de la force musculaire des membres atteints.
L'exploration électrophysiologique montre une neuropathie axonale sensitivomotrice.
On constate une amélioration nette de la symptomatologie à l'arrêt du traitement.

3.1.6.4.Autres effets indésirables des statines. **102. 105. 107. 112. 120. 122. 124.**

Les plus courants sont les troubles gastro-intestinaux tels que la diarrhée, les douleurs abdominales, la constipation, les flatulences, les nausées.
On peut aussi observer des maux de tête, des troubles de l'humeur, des effets rénaux (protéinurie), ou encore des tendinopathies. Ces dernières sont rares, elles ont un délai de survenue variable (de quelques jours à plusieurs années) et touchent dans la moitié des cas les tendons d'Achille.

3.2.Les fibrates.

3.2.1.Généralités et propriétés physico-chimiques.

3.2.1.1.DCI et noms de spécialités. **103.**

On trouve aujourd'hui sur le marché 4 fibrates commercialisés en France :
- gemfibrozil (1982) : Lipur®
- bézafibrate (1982) : Béfizal®
- ciprofibrate (1983) : Lipanor®
- fénofibrate (1990) : Lipanthyl®, Secalip®, Fegenor®

La commercialisation du clofibrate a été arrêtée en 1992 en France.

3.2.1.2.Structure et propriétés physico-chimiques. **103. 113. 125. 126.**

Le clofibrate, le premier fibrate utilisé, était un dérivé de l'acide aryl-oxy-butyrique. Les

autres fibrates commercialisés sont des fibrates de 2ème génération ayant une structure proche.

Les fibrates sont des acides carboxyliques amphiphiles, c'est-à-dire ayant une extrémité hydrophile et l'autre hydrophobe, qui se caractérisent par la présence d'un groupe carboxyl terminal (-COOH). Beaucoup utilisent les mots polaire et non polaire pour décrire l'hydrophilie quand une substance polaire est soluble dans l'eau alors qu'une substance non polaire ne l'est pas. En réalité, les termes hydrophile et hydrophobe se rapportent à la capacité d'une molécule à passer à travers une membrane lipidique et non à sa solubilité dans l'eau. Ainsi, les molécules amphiphiles ont une extrémité qui est polaire et l'autre non polaire.

La majorité des fibrates sont avalés sous forme d'acides. Le fénofibrate, lui, est avalé sous la forme d'un ester méthyléthyl de l'acide fénofibrique (-CO-O-CH-2(CH_3)). Le fénofibrate est un composé non actif qui possède 2 extrémités non polaires. Une fois absorbé, il est hydrolysé par une estérase hépatique en acide fénofibrique, qui est amphiphile et peut agir.

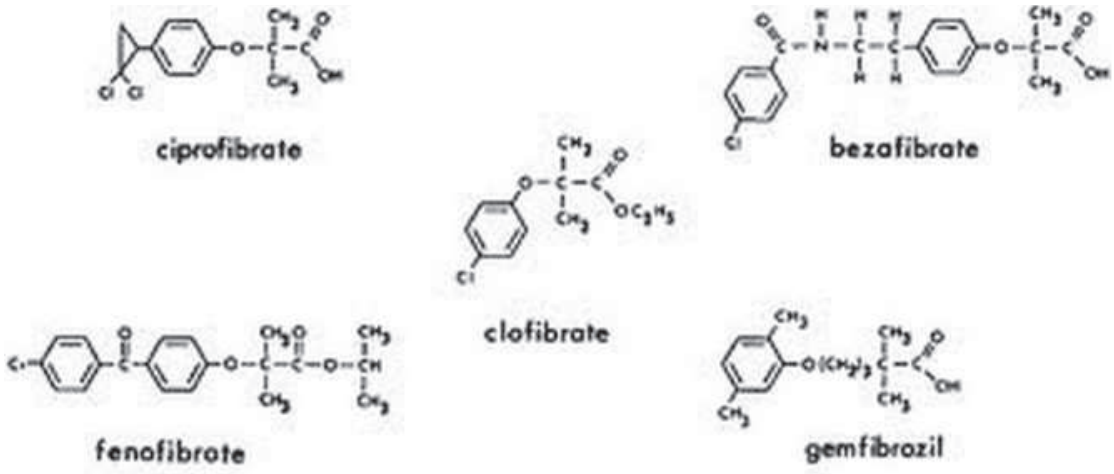


Figure 29 : Structure des fibrates (113.)

3.2.2.Pharmacodynamie.

3.2.2.1.Généralités. **4. 111. 113. 114. 115. 125. 126. 127. 128.**

Les fibrates agissent en activant les PPAR (*Peroxisome Proliferator Activating Receptors* ou récepteurs activés par les prolifétateurs de peroxysomes) de type α. Ce sont des récepteurs nucléaires ayant pour ligands naturels des lipides et régulant la transcription de gènes cibles impliqués notamment dans le métabolisme des lipides.

Les PPAR appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires. Il en existe plusieurs isoformes : α, β/δ, γ. Les PPAR-α sont principalement exprimés dans le foie, le cœur, les reins, les muscles et le tissu adipeux. (127.)

Les récepteurs nucléaires sont composés de plusieurs domaines moléculaires (128.) :

- Le domaine A/B terminal : il contient une fonction de transactivation constitutive indépendante du ligand (AF-1).
- Le domaine C : c'est le domaine de liaison à l'ADN (DNA Binding Domain ou DBD), qui cible le récepteur à des séquences spécifiques d'ADN, appelés les éléments de réponse aux hormones (HRE). Il contient aussi 2 doigts de zinc. Deux tronçons

d'acides aminés conservés peuvent être distingués dans le DBD : il s'agit de la P-box qui détermine les contacts spécifiques entre le récepteur et l'hélice d'ADN et de la D-box qui est impliquée dans les interactions protéine-protéine comme la dimérisation du récepteur.

- Le domaine D : il permet les modifications de conformation du récepteur et les interactions du récepteur avec les co-activateurs et les répresseurs.
- Le domaine E : c'est le domaine de liaison au ligand. Il est beaucoup plus grand que les autres. Par ailleurs, ce domaine héberge des surfaces de dimérisation, des signaux de localisation nucléaire, les fonctions de transactivation dépendante du ligand (AF-2).
- Le domaine F terminal : il n'a aucune fonction connue.

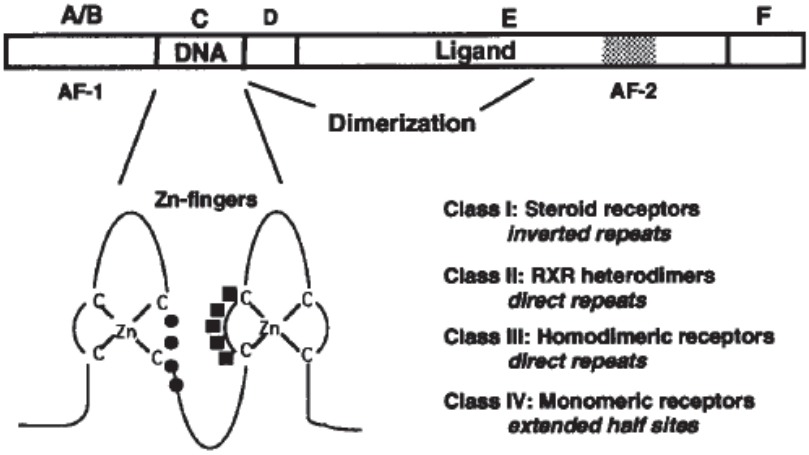


Figure 30 : Structure des récepteurs nucléaires (128.)

Les récepteurs nucléaires peuvent être classés en 4 sous-groupes en fonction de leur dimérisation et des propriétés de liaison à l'ADN :

- classe I : les récepteurs stéroïdiens classiques (récepteurs glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, aux androgènes, aux œstrogènes, à la progestérone).
- classe II : les récepteurs qui s'hétérodimèrisent avec RXR (récepteurs des hormones thyroïdiennes, le récepteur de l'acide rétinoïque, récepteurs de la vitamine D et PPAR).
- classe III : les récepteurs homodimèriques (récepteur X des rétinoïdes (RXR)).
- classe IV : les récepteurs monomèriques.

Les PPAR, appartenant à la famille des récepteurs nucléaires, présentent une structure moléculaire composée des mêmes 6 domaines. Comme les autres récepteurs nucléaires, la structure du DBD est stabilisée par des atomes de zinc, chacun liant 4 résidus cystéine. La P-box est identique alors que la D-box diffère de presque tous les autres récepteurs nucléaires car elle n'est composée que de 3 acides aminés au lieu de 5. Les PPAR et le RXR ont tous les 2 une série d'éléments répétés dans leur domaine de liaison au ligand, qui est probablement impliquée dans la dimérisation du récepteur. (128.)

Quand un fibrate se lie à un PPAR-α, le complexe actif qu'ils forment est capable d'interagir avec le récepteur X aux rétinoïdes (RXR). Ce RXR doit lui-même être activé par son ligand naturel l'acide cis-9 rétinoïque pour s'associer au PPAR. L'hétérodimère PPAR/RXR stimule la transcription de gènes qui contiennent dans leur promoteur un élément de réponse aux PPAR : un PPRE (peroxisome proliferation response element). (111. 113. 115. 128.)

Ces gènes sont impliqués dans le métabolisme des lipides et vont permettre une diminution

des TG, une augmentation du HDL-c et une diminution des LDL petites et denses.

➢ réduction des TG (4. 111. 113. 115. 126. 127. 128.) : les niveaux élevés de TG chez les patients dyslipidémiques sont dus à une surproduction hépatique de VLDL. Les fibrates diminuent les taux de TG via plusieurs mécanismes.

• les fibrates augmentent l'hydrolyse des TG des VLDL et des chylomicrons en stimulant l'expression de la LPL. Simultanément, l'action de la LPL est augmentée en raison de l'inhibition de l'expression de l'apo-CIII par les fibrates, apolipoprotéine qui inhibe l'activité de la LPL.

• Les fibrates augmentent la captation des AG libres par les cellules et leur transformation en dérivés acylCoA. Pour cela, les fibrates agissent sur les gènes codant pour les protéines chargées du transport des AG libres du milieu extracellulaire vers les cellules : la FATP (fatty acid transport protein) et la FAT (fatty acid translocase) et sur le gène de l'acylCoA synthétase (ACS) chargée d'estérifier les AG libres et de les convertir en acylCoA, les empêchant de sortir de la cellule. Ces actions rendent l'absorption unidirectionnelle, empêchant l'efflux des AG pour la synthèse des TG et la formation des VLDL.

• Les fibrates réduisent l'activité de l'acétylCoA carboxylase (ACC) et de l'acide gras synthase ou fatty acid synthase (FAS), enzymes impliquées dans la synthèse des AG, ce qui diminue encore les AG disponibles au niveau intracellulaire pour la synthèse de TG.

• Les fibrates augmentent la β-oxydation des AG par le foie (oxydation des AG dans les cellules hépatiques donc AG non disponibles pour la synthèse des TG et la sécrétion des VLDL). Pour cela, ils agissent sur le gène de la carnitine palmitoyl transférase I (CPT-I) qui permet le transport des AG dans les mitochondries des tissus, sièges de la β-oxydation des AG.

Tout cela conduit à une diminution de la synthèse des AG et des TG.

➢ augmentation du HDL-c (4. 111. 113. 115. 126. 127. 128.) : Les fibrates tendent à déplacer le profil des HDL d'une prédominance de HDL petites, riches en protéines et pauvres en lipides, les HDL3 vers des HDL grandes et riches en esters de cholestérol, les HDL2. De plus, ils augmentent la synthèse des apo-AI et AII. La sécrétion d'apo-AI par le foie initie la synthèse de HDL. A cela s'ajoute la lipolyse renforcée via la LPL qui conduit à la production de fragments lipidiques de surface qui sont séquestrés dans les HDL mais aussi à la réduction du nombre de particules acceptrices pour les esters de cholestérol transférés par la CETP depuis les HDL. De cette façon, l'activité de la CETP est réduite, avec une élévation concomitante des esters de cholestérol contenus dans les HDL et donc une augmentation du HDL-c. Par ailleurs, les fibrates stimulent le transport reverse du cholestérol en agissant sur les gènes des récepteurs SR-B1 et ABCA1.

➢ diminution des LDL petites et denses (111. 115. 126. 128.) : Lors d'une hypertriglycéridémie, des LDL petites et denses se forment. En effet, les TG des VLDL s'échangent contre des esters de cholestérol des LDL. Cet échange est d'autant plus important que le taux de TG est élevé. Donc, comme les VLDL sont de plus en plus riches en TG, les LDL s'appauvrissent en esters de cholestérol et s'enrichissent en TG. Ces LDL appauvries subissent l'action de la lipase hépatique, donnant lieu à une perte importante de TG et entraînant la formation des LDL petites et denses. Les fibrates diminuent les TG des VLDL et donc empêchent la formation de ces particules. Les fibrates changent le profil des LDL. Ainsi, les particules LDL petites et denses sont progressivement enrichies en esters de cholestérol avec une augmentation de leur taille. Ces LDL plus grandes sont moins sensibles à l'oxydation et ont une meilleure affinité pour les LDL-R.

3.2.2.2.Effets sur les lipides. **4. 113. 114. 125. 127.**

Les fibrates induisent une forte diminution des TG allant de 20 à 50%. Ils diminuent aussi le LDL-c et le TC de 5 à 20% et de 4 à 8%. Enfin, ils augmentent le HDL-c de 10 à 20%.

Les fibrates ont été utilisés dans de nombreux essais pour démontrer leur efficacité dans la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires et de la progression de l'athérosclérose. Ces essais démontrent aussi l'importance d'augmenter le HDL-c et de réduire les TG quand on tente de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires dans la prévention primaire et secondaire.

3.2.2.2.1.Effets sur le LDL-c.

Le traitement par fibrate peut augmenter le LDL-c en raison de l'augmentation de la conversion LPL-dépendante des VLDL en LDL. En effet, lors d'une hypertriglycéridémie sévère, le LDL-c peut augmenter jusqu'à 40%. Cela peut être freiné en associant un traitement pour diminuer le LDL-c comme une statine, une résine échangeuse d'ion ou l'ézétimibe.

3.2.2.2.2.Effets sur le HDL-c.

Les fibrates permettent d'augmenter les taux de HDL-c de 10 à 20%. La propension des fibrates a augmenté le HDL-c est plus importante chez les patients ayant un faible taux de HDL-c.
Un taux de HDL-c bas est un facteur de risque cardiovasculaire. Ainsi, l'étude Framingham a montré que chaque réduction du HDL-c de 0,2 g/L augmente le risque de maladie coronarienne de 50%. Un faible taux de HDL-c prédispose donc au développement de maladies coronariennes (infarctus du myocarde, AVC, mort subite, maladie de l'artère carotide). Un taux de HDL-c bas est très répandu dans la population (35% des hommes et 15% des femmes).
A l'inverse, un taux élevé de HDL-c est corrélé avec une longévité et une protection contre l'athérosclérose. Chaque augmentation de 0,01 g/L du HDL-c diminue le risque de maladie coronarienne de 2% chez l'homme et de 3% chez la femme.
L'action des fibrates sur les taux de HDL-c est donc bénéfique vis-à-vis du risque cardiovasculaire.

3.2.2.2.3.Effets sur les triglycérides.

Un taux élevé de TG est un facteur de risque cardiovasculaire. L'augmentation des TG augmente le risque de maladie coronarienne indépendamment des taux des LDL-c et HDL-c. Cette augmentation du risque est proportionnelle à l'augmentation du taux de TG. Les fibrates permettent donc de réduire ce risque en diminuant les TG de 20 à 50%.

3.2.3.Pharmacocinétique. **103. 114. 116. 126. 129.**

Les fibrates sont absorbés rapidement et presque complètement après leur administration par voie orale. Seul le fénofibrate est administré sous forme de promédicament. Il doit être hydrolysé par des estérases pour se retrouver sous forme acide active.
La biodisponibilité des fibrates est de 100%, hormis pour le fénofibrate pour lequel elle est de 60%. Elle peut cependant être augmentée par l'utilisation d'une forme micronisée. L'effet de premier passage hépatique est quasiment nul, sauf pour le fénofibrate (30%).

Les fibrates sont tous fortement liés aux protéines plasmatiques (de 95 à plus de 99%).

Les fibrates sont peu métabolisés. Ils le sont principalement par glucuronidation via les UDP-glucuronyl transférases (UGT) ce qui permet leur transformation en glucuronides. Le gemfibrozil, lui, a un métabolisme plus complexe. Il subit un important métabolisme oxydatif ainsi qu'une glucuroconjugaison.

L'élimination des fibrates est essentiellement urinaire (5% d'excrétion fécale environ) sous forme inchangée (bézafibrate, ciprofibrate), de glucuroconjugué (bézafibrate, ciprofibrate, fénofibrate, gemfibrozil) ou de métabolite (fénofibrate, gemfibrozil).
Leur ½ vie d'élimination varie selon les composés. Le gemfibrozil et le bézafibrate ont des ½ vie d'élimination courte (1 à 2 heures) alors que le ciprofibrate et le fénofibrate ont des ½ vie d'élimination longue (17 et 20 heures).

3.2.4.Les interactions médicamenteuses. **4. 103. 114. 116. 125. 127. 129.**

Un certain nombre d'interactions médicamenteuses ont été décrites avec les fibrates. Elles sont d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique.

Les interactions pharmacodynamiques sont l'addition ou la synergie d'effets indésirables des fibrates par d'autres classes médicamenteuses présentant les mêmes effets indésirables.
Par exemple, les fibrates, tout comme les statines, sont à l'origine de myotoxicité. L'addition de ces deux classes de médicaments entraîne un risque accru de survenue de rhabdomyolyse. Ce risque musculaire est commun à l'ensemble de la classe des hypocholestérolémiants, avec cependant une plus grande fréquence avec les statines.
Par ailleurs, le gemfibrozil via l'inhibition de la glucuronidation des statines augmente leur concentration plasmatique (aire sous la courbe x3 pour la simvastatine, x4 pour la pravastatine).
L'utilisation concomitante d'un fibrate et d'une statine est donc déconseillée. Quelques suggestions pratiques pour diminuer le risque d'interaction médicamenteuse lors de l'association peuvent inclure l'utilisation de médicaments ayant une ½ vie plasmatique courte, administrer les médicaments à différents moments de la journée pour minimiser les interactions à la dose de pointe (fibrate le matin, statine le soir), titrage progressif des fibrates et statines à faibles doses, surveillance de la fonction hépatique et de la créatine kinase trimestrielle.

L'utilisation de 2 fibrates ensemble est contre-indiquée en raison du risque majoré d'effet indésirable musculaire, à type de rhabdomyolyse.

Tous les fibrates sont susceptibles d'interagir avec les anticoagulants oraux, via leur déplacement des protéines plasmatiques, provoquant ainsi une augmentation de l'effet anticoagulant. En outre, le gemfibrozil, en plus d'être fortement lié aux protéines plasmatiques, inhibe le cytochrome 2C9 qui est celui utilisé par la warfarine et l'acénocoumarol. Il est donc nécessaire de surveiller fréquemment l'INR et le TP en cas d'utilisation concomitante et de réduire la dose d'anticoagulant de 25 à 30% pour maintenir le TP et l'INR aux niveaux souhaités.

Contrairement aux statines, les fibrates ne semblent pas être beaucoup affectés par les inhibiteurs des cytochromes. Le gemfibrozil est contre-indiqué avec le répaglinide en raison d'un risque sévère d'hypoglycémie. Cela est dû à l'inhibition du CYP2C8 par la gemfibrozil qui peut engendrer une multiplication par 8 de la concentration plasmatique en répaglinide,

d'où l'hypoglycémie.

3.2.5.Les contre-indications. **103. 114.**

Les contre-indications communes à la classe des fibrates sont :

- l'hypersensibilité à l'un des constituants du médicament.
- une insuffisance rénale sévère.
- une insuffisance hépatique sévère.
- une lithiase biliaire.
- la grossesse et l'allaitement.

3.2.6.Les effets indésirables.

Les fibrates sont généralement bien tolérés. Ils donnent cependant lieu à certains effets indésirables, avec en premier lieu des effets musculaires.

3.2.6.1.Les effets indésirables musculaires. **4. 103. 114. 125. 126. 129. 130. 131.**

Que ce soit en monothérapie ou en association, des cas d'effets indésirables musculaires à type de myopathies ont été rapportés. C'est le risque le plus grave associé aux fibrates, bien qu'il soit rare.
En effet, des cas d'atteintes musculaires (myalgies diffuses, sensibilité douloureuse, faiblesse) ainsi que des cas exceptionnels de rhabdomyolyse, parfois sévères, ont été rapportés avec tous les fibrates, avec cependant une plus grande fréquence avec le gemfibrozil. Ils sont le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement. C'est un phénomène dose-dépendant, moins fréquent qu'avec les statines.

Une atteinte musculaire doit être évoquée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité musculaire douloureuse et/ou une élévation importante de la CPK d'origine musculaire (taux supérieur à 5 fois la normale). Dans ces conditions, le traitement doit être arrêté.

Les patients à risque de myopathie ou de rhabdomyolyse, y compris ceux âgés de plus de 70 ans ou présentant des antécédents personnels ou familiaux d'atteintes musculaires héréditaires, ou une altération de la fonction rénale, ou une hypothyroïdie ou ayant une consommation élevée d'alcool, s'exposent à un risque plus élevé de rhabdomyolyse. Pour ces patients, la balance bénéfice risque d'un traitement par fibrate doit être soigneusement évaluée.

En outre, le risque d'atteinte musculaire peut être majoré en cas d'association avec un autre fibrate ou une statine. En effet, une augmentation du risque potentiel de myopathie et de rhabdomyolyse avec la combinaison fibrate/statine a été rapporté pour la première fois en 1990 avec la combinaison gemfibrozil/lovastatine. Des années plus tard, la combinaison gemfibrozil/cérivastatine a été associée à un taux de rhabdomyolyse 4000 fois supérieur à celui obtenu avec un traitement par statine seule, et les nombreux décès signalés ont conduit au retrait de la cérivastatine.
De plus, dans un essai clinique, la combinaison gemfibrozil/lovastatine avait une fréquence de myopathie de 5%, alors qu'elle n'était que de 0,4% chez l'ensemble des patients de l'essai. Par ailleurs, une autre étude a décrit une augmentation 20 à 30 fois supérieure des CPK lors de la combinaison de ces 2 médicaments comparé à une utilisation individuelle des 2 médicaments.

(131.) Une analyse des données de la FDA estime que le taux de myopathie pour le gemfibrozil avec une statine est 33 fois plus important que celui du fénofibrate avec une statine. Néanmoins, aucun cas de myopathie ou de rhabdomyolyse n'a été rapporté avec la combinaison fénofibrate/simvastatine dans l'étude SAFARI ou avec la combinaison fénofibrate/statine dans l'étude FIELD.

La raison de la propension plus importante pour le gemfibrozil à augmenter le risque de myopathie est probablement liée à sa cinétique différente des autres fibrates. En effet, le gemfibrozil augmente les concentrations plasmatiques des statines. Il utilise la même famille d'enzymes de glucuronidation que les statines, ce qui inhibe la métabolisation des statines. Le fénofibrate, même s'il a été moins étudié, n'induit pas d'altération de la pharmacocinétique des statines car il utilise une famille d'enzymes de glucuronidation différente.

3.2.6.2.Les autres effets indésirables. **4. 103. 114. 115. 125. 126. 127. 129. 130. 131.**

D'autres effets indésirables, peu fréquents et d'intensité modérée, ont également été rapportés:

• La formation de lithiases biliaires (4. 103. 114. 125. 129. 131.) : Les études ont montré de façon constante une augmentation des maladies de la vésicule biliaire avec les fibrates. Cependant, il est difficile de dire combien sont liées aux fibrates et combien à d'autres causes. Les facteurs de risque de maladies de la vésicule biliaire sont aussi des facteurs de risque de maladie coronarienne. Donc, la différence entre une lithiase biliaire qui se développe en raison de facteurs de risque associés et celle causée par un traitement par fibrate est presque impossible.

Par ailleurs, la présence de calculs biliaires est asymptomatique. Elle peut être évaluée grâce à l'imagerie à ultrasons. Cependant, une surveillance échographique est rarement utilisée dans les études, ce qui rend difficile l'évaluation de l'effet cholelithogène des fibrates.
Néanmoins, les preuves suggèrent que les fibrates sont lithogènes. Le facteur qui détermine une prédisposition à des calculs biliaires est la concentration de cholestérol dans la bile par rapport aux phospholipides et aux sels biliaires. Celle-ci s'exprime grâce à l'index de saturation du cholestérol. Tous les fibrates provoquent une augmentation de cet index, principalement en augmentant la sécrétion biliaire de cholestérol.

La meilleure façon de documenter l'association fibrates et lithiases biliaires est l'analyse d'essais cliniques portant sur de grands nombres de patients ayant pris au hasard un fibrate ou un placebo sur une longue période.
Une analyse de 8 essais répondant à ces critères (131.) (FIELD : Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, DAIS : Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, HHS : Helsinki Heart Study, LOCAT : Lopid Coronary Angiography Trial, VA-HIT : Veterans Affairs-High-density lipoprotein Intervention Trial, WHO Study : World Health Organization, CDP : Coronary Drug Project, SIHDSPS : Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study) nous permet de mieux cerner cette association. L'association clofibrate et lithiase biliaire est plus claire. Les études WHO et CDP ont montré des cas de cholécystectomies chez les sujets recevant du clofibrate multipliés par 2 à 3 comparé au groupe placebo. En revanche, le fait que le gemfibrozil et le fénofibrate causent des maladies de la vésicule biliaire n'est pas clair. Aucun cas de cholécystectomie n'a été rapporté dans ces études (FIELD, DAIS pour le fénofibrate ; HHS, LOCAT, VA-HIT pour le gemfibrozil).

• une hépatotoxicité (103. 115. 126. 129. 130.) : On observe généralement une élévation

asymptomatique des transaminases lors d'un traitement par fibrate. Si une augmentation persistante supérieure à 3 fois la normale est observée, elle est considérée comme significative et le traitement doit être arrêté. Cette hépatotoxicité est moins fréquemment observée qu'avec les statines.

• une élévation modérée de la créatininémie (103. 125. 127. 131.) : cette augmentation est dose-dépendante et réversible à l'arrêt du traitement. C'est un effet classe mais le fénofibrate, le bézafibrate et le ciprofibrate sont plus susceptibles que le gemfibrozil d'entraîner cette augmentation.
Cette augmentation de la créatininémie n'entraîne pas de dommage au niveau rénal (pas de diminution de la clairance malgré l'augmentation de créatinine sérique).

• des réactions cutanées (103. 115.) telles que éruptions, prurit, urticaire ou des réactions de photosensibilité ont été rarement rapportées. Dans certains cas, même après plusieurs mois d'utilisation sans complication, une photosensibilisation cutanée peut apparaître avec érythème, papules, vésicules ou éruptions eczématiformes débutant au niveau des zones exposées au soleil ou à la lumière UV artificielle.

• une hyperhomocystéinémie (4. 127. 131.) : c'est un facteur de risque cardiovasculaire reconnu. Cette augmentation de 20 à 40% entraîne une hypercoagulabilité. Elle peut compenser en partie les effets protecteurs bénéfiques des fibrates (diminution des facteurs thrombogènes comme le fibrinogène et le PAI-1 : Platelet Activator Inhibitor-1).

• une augmentation du TP et de l'INR : en raison du déplacement des anticoagulants des protéines plasmatiques. (4. 115. 131.)

• des troubles digestifs, gastriques ou intestinaux à type de dyspepsie, nausées, vomissements. (103. 115.)

• des céphalées, sensations vertigineuses. (103.)

• une impuissance. (103.)

3.3.Les résines échangeuses d'ions.

3.3.1.Structure. **4. 50. 112. 114. 127. 132. 133. 134. 135.**

Les résines échangeuses d'ions ou BAS (*Bile Acid Sequestrant*, séquestrant des acides biliaires) se divisent en 2 classes : une résine dite conventionnelle qu'est la cholestyramine et une résine spécialement conçue, le chlorhydrate de colesevelam.
Les résines sont la première classe de médicaments hypolipémiants à avoir été développée pour abaisser le taux de cholestérol, en monothérapie ou en combinaison à d'autres hypolipémiants lorsqu'une réduction supplémentaire des concentrations de cholestérol est indiquée. (50. 134.)

La cholestyramine est une résine échangeuse d'anions composée d'un groupe triméthylbenzylammonium sur un polymère à longue chaîne de styrène et de divinylbenzène.
Cette résine conventionnelle est généralement broyée en poudre pour une administration orale sous forme de suspension avec de l'eau ou un jus de fruit. (50. 114.)

Cette BAS a une meilleure affinité pour les acides biliaires ayant un contenu hydrophobe.

Cela peut limiter l'efficacité de cette BAS parce que, comme le pool d'acides biliaires a son contenu hydrophile qui augmente, il y a moins d'acides biliaires à complexer pour cet agent.

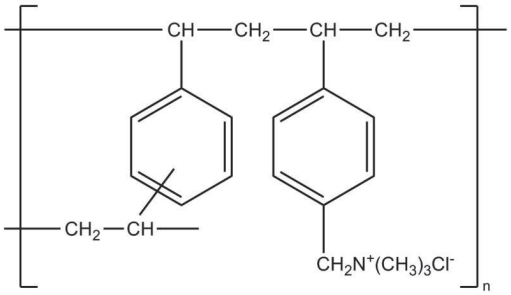


Figure 31 : Structure de la cholestyramine (132.)

Contrairement aux résines classiques, la colonne vertébrale du colesevelam a été spécialement conçue pour contenir les longues chaînes latérales hydrophobes, ce qui maximise les interactions hydrophobes avec les acides biliaires, améliorant ainsi l'affinité, la spécificité par rapport aux BAS conventionnelles. Le colesevelam lie les acides biliaires à la fois via des interactions hydrophobes et des liaisons ioniques avec les amines primaires, tandis que les chaînes latérales amines quaternaires stabilisent la structure. Ainsi, un plus grand nombre d'acides biliaires peut se lier (hydrophiles et hydrophobes) et le rester au colesevelam, permettant une augmentation de l'excrétion fécale des acides biliaires par dose. Le colesevelam ne perd donc pas en efficacité au fil du temps contrairement aux BAS conventionnelles. (133. 134.)

Cependant, la Haute Autorité de Santé n'a pas trouvé d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la cholestyramine. Le service médical rendu a été jugé modéré. En effet, le colesevelam n'a pas été comparé avec la cholestyramine, ni avec un autre hypolipémiant et le bénéfice sur la morbi-mortalité n'a pas été étudié. Cette molécule qui semblait prometteuse n'a donc pas convaincu.

3.3.2.Pharmacodynamie.

3.3.2.1.Généralités. **4. 50. 103. 112. 114. 116. 125. 127. 133. 134. 136.**

Les acides biliaires (AB) sont synthétisés à partir du cholestérol hépatique et stockés dans la vésicule biliaire. Durant la digestion, les acides biliaires sont sécrétés dans l'intestin grêle, où ils solubilisent les graisses alimentaires et les vitamines liposolubles pour faciliter leur absorption et leur transport. La circulation entéro-hépatique chez un individu normal permet à environ 95% des acides biliaires d'être réabsorbés dans l'iléon distal et transportés vers le foie. Les 5% qui ne sont pas réabsorbés sont excrétés dans les fèces, mais par la suite reconstitués grâce à la synthèse de novo d'acides biliaires. La taille du pool d'acides biliaires reste relativement constante par rétro-inhibition de la synthèse d'acides biliaires, et donc l'interruption de leur cycle entéro-hépatique est en mesure d'influencer rapidement le métabolisme du cholestérol.

La régulation stricte de la voie de synthèse des AB est nécessaire pour empêcher l'accumulation d'AB dans le corps à des niveaux hépatotoxiques et pour contrôler l'influence des AB sur le métabolisme du cholestérol. Le cholestérol est converti en 2 AB primaires dans les hépatocytes : l'acide cholique (AC) et l'acide chénodésoxycholique (ACDC), via une

cascade enzymatique. Au pH physiologique, les AB sont conjugués à la glycine ou à la taurine et existent sous forme de sels anioniques. (134.)

Il existe 2 voies de synthèse (134.) :

- les AB sont principalement synthétisés par la voie classique ou neutre qui produit l'AC et l'ACDC en quantités à peu près égales, l'étape d'initiation et limitante est la cholestérol-7-α-hydroxylase (CYP7A1). Après excrétion dans la bile, les AB primaires sont en partie 7-α-hydroxylés dans l'intestin pour créer des AB secondaires : l'acide désoxycholique (ADC) et l'acide lithocholique ou ursodesoxycholique (AUDC).
- la voie alternative ou acide produit principalement de l'ACDC et nécessite l'action de l'enzyme oxystérol-7-α-hydroxylase (CYP7B1) à la place de la cholestérol-7-α-hydroxylase.

Plusieurs facteurs peuvent affecter la synthèse des AB. Généralement la synthèse est augmentée via une régulation positive de la transcription du gène CYP7A1. En fin de compte, une grande partie de la régulation de la voie de synthèse des AB se fait par des facteurs de transcription, y compris les récepteurs nucléaires aux hormones. (134.)

Les récepteurs nucléaires aux hormones ont donc un rôle dans la synthèse des AB. (134.)

- Un récepteur, le liver X receptor (LXR), se lie à un autre récepteur nucléaire d'hormone, le rétinoïd X receptor (RXR). Ce complexe se lie à l'oxystérol (un métabolite du cholestérol), ce qui entraîne l'augmentation de la transcription de CYP7A1. Le résultat est qu'une augmentation du cholestérol promeut une augmentation de la synthèse d'AB, suggérant que les agonistes du LXR peuvent réduire les taux sériques de cholestérol. Cependant, l'activation de LXR peut augmenter les taux de TG, donc toute la réussite du traitement sera un équilibre de ces deux effets.
- Le farnésyl X receptor (FXR) se lie aussi à RXR, mais quand ce complexe est actif, il a un effet opposé à celui du complexe LXR/RXR sur la transcription de CYP7A1. Les AB activent le complexe FXR/RXR, ce qui stimule une boucle de rétro-contrôle négatif. Le complexe actif diminue aussi la transcription de l'apo-A1. La séquestration des AB peut donc diminuer l'activité de FXR/RXR ce qui augmente les taux d'apo-A1 et donc de HDL.

Les BAS sont des résines non digestibles chargées positivement qui se lient aux AB chargés négativement dans la lumière intestinale. Ces complexes sont ensuite excrétés dans les fèces. Comme le pool d'AB est diminué d'environ 40% après administration de BAS, la cholestérol-7-α-hydroxylase hépatique est régulée à la hausse, augmentant la conversion du cholestérol en AB et donc diminuant le pool hépatique de cholestérol. Pour compenser cette diminution de cholestérol disponible, 2 voies sont utilisées : tout d'abord l'augmentation du nombre de LDL-R hépatiques, entraînant une augmentation de la clairance des LDL plasmatiques et à une baisse des taux sériques et ensuite les BAS sont associés à une régulation à la hausse du transport reverse du cholestérol car les particules HDL sont la source préférée de cholestérol pour la synthèse des AB. Cependant, les BAS régulent à la hausse l'HMGCoAR, donc l'effet global sur la diminution du LDL-c plasmatique est atténué. Cette hausse de la synthèse hépatique conduit à l'augmentation de la sécrétion de VLDL dans la circulation avec une augmentation des taux sériques de TG. (4. 50. 112. 116. 134. 136.)

3.3.2.2.Effets sur les lipides. **4. 50. 112. 114. 125. 127. 133. 134.**

Les BAS permettent la réduction des taux de LDL-c avec une baisse correspondante du cholestérol total. Le HDL-c peut augmenter modestement jusqu'à 8% et les TG jusqu'à 28%.

Ces effets sont visibles en 2 à 4 semaines après le début du traitement et sont stables.

3.3.2.2.1.Effets sur le LDL-c.

Les BAS diminuent généralement le LDL-c de 9 à 26%. Dans l'étude LRC-CPPT (50., 112., 114., 134.), la cholestyramine diminue le taux de LDL-c de 20,3% versus 7,7% avec le placebo. Dans l'étude NHLBI type II Coronary Intervention Study (50., 114., 134.), elle diminue le LDL-c de 26% versus 5% avec le placebo. Après arrêt du traitement, le taux de cholestérol revient au taux de base avant traitement en 1 mois. Dans l'étude Lovastatin Study Group (50., 134.), la cholestyramine a permis de réduire le LDL-c de 23%.

3.3.2.2.2.Effets sur le HDL-c.

Des niveaux élevés de HDL-c sont associés à une diminution du risque de développement d'athérosclérose. Les BAS peuvent induire une légère augmentation du HDL-c de 2 à 8%, notamment avec des doses quotidiennes élevées. La cholestyramine a permis d'augmenter le HDL-c de 8% dans l'étude NHLBI type II Coronary Intervention Study ainsi que dans l'étude Lovastatin Study Group.
Le ratio LDL-c/HDL-c, un index de risque de maladies cardiovasculaires, a également été amélioré avec l'administration de BAS.

3.3.2.2.3.Effets sur les TG.

Des augmentations variables des TG (de 5 à 28%) peuvent survenir chez les patients prenant des BAS. Le traitement par des BAS induit une augmentation de la production des VLDL ce qui entraîne une élévation des TG sériques. Dans l'étude NHLBI type II Coronary Intervention Study, la cholestyramine a augmenté les TG de 28% alors que l'augmentation était seulement de 11% dans l'étude Lovastatin Study Group.

3.3.2.2.4.Effets sur les apolipoprotéines.

Les concentrations plasmatiques d'apo-A1 et d'apo-B fournissent des informations sur le nombre de particules HDL et LDL, et l'évaluation de leur taux plasmatique peut améliorer la prédiction de maladies cardiovasculaires. Les BAS diminuent les taux d'apo-B de 6 à 23% dans plusieurs études de manière dose-dépendante. Le traitement par BAS a montré une induction de la synthèse hépatique d'apo-A1, le composant majeur des HDL, mais pas de manière significative dans toutes les études.

3.3.3.Pharmacocinétique. **4. 103. 114. 116. 125.**

Les BAS sont de grands polymères qui ne sont pas absorbés. Ils sont excrétés dans les fèces avec les AB qu'ils ont complexés, sous forme inchangée.

3.3.4.Les contre-indications. **4. 50. 103. 112. 114. 127. 134.**

Les contre-indications à la prise de BAS sont :

- une obstruction totale des voies biliaires ou une obstruction intestinale.
- une constipation chronique ou sévère.
- un taux de TG > 400 mg/dL (4,5 mmol/L) ou une dysbétalipoprotéinémie familiale (hyperlipidémie de type III) car les BAS peuvent augmenter les taux de TG et n'ont pas été étudiés chez les personnes ayant un taux élevé.

- une hypersensibilité à l'un des composants.

3.3.5.Les effets indésirables. **4. 50. 103. 112. 114. 125. 127. 129. 134. 136.**

Les effets indésirables des BAS sont plus fréquents qu'avec les statines et les fibrates. Toutefois, leur grande taille les empêche d'être absorbés par la muqueuse intestinale, ce qui conduit à moins d'effets indésirables systémiques.
Les effets indésirables ayant la plus grande incidence sont d'ordre digestif et nécessitent parfois l'arrêt du traitement : essentiellement la constipation qui apparaît ou s'aggrave, parfois très intense, particulièrement chez les sujets âgés. Elle survient chez environ 25% des patients. (4. 50. 103. 112. 114. 125. 129. 134. 136.)
Par exemple, dans l'étude LRC-CPP (134.), 39% des patients traités par cholestyramine ont rapporté une constipation modérée à sévère versus 10% dans le groupe placebo.
De rares cas d'occlusion intestinale ont été rapportés. On rencontre aussi des douleurs abdominales, des éructations, des ballonnements, des diarrhées, du météorisme, des brûlures gastriques, des nausées, des vomissements ou des stéatorrhées. (4. 50. 103. 112. 114. 129.)

De nombreux patients trouvent ces effets indésirables désagréables et cela pose un problème de compliance et de bonne observance du traitement (taux d'abandon de 40 à 60%). Le commencement du traitement à de faibles doses, l'éducation du patient et l'utilisation de laxatifs émollients peuvent améliorer la compliance.

3.3.6.Les interactions médicamenteuses. **4. 50. 103. 112. 114. 116. 125. 127. 129. 134.**

Comme les BAS ne sont pas absorbés, ils n'ont pas d'interactions avec les enzymes métaboliques et, donc, il n'y a pas d'interactions médicamenteuses systémiques. Toutefois, les BAS sont chargés positivement et peuvent se lier non spécifiquement à des médicaments coadministrés et donc réduire leur biodisponibilité. Les BAS peuvent aussi diminuer la solubilisation et l'absorption de substances liposolubles, notamment les vitamines (A, D, E et K).

Les médicaments concernés par ces interactions sont :
- les anticoagulants oraux : on note une diminution de leur effet due à la diminution de leur absorption intestinale.
- les digitaliques : diminution de leur effet par diminution d'absorption.
- les hormones thyroïdiennes.
- les diurétiques thiazidiques.
- les β-bloquants.

Il est donc recommandé de prendre les autres médicaments 1 à 2 h avant ou 4 h après les BAS pour éviter leur fixation.

3.4.L'ézétimibe.

3.4.1.Structure. **50. 135.**

L'ézétimibe est le premier médicament de la classe des inhibiteurs de l'absorption du cholestérol. Son noyau de base est une azétidin-2-one sur laquelle sont greffés 3 substituants : un groupe 4-fluorophényle en 1, un 3-(4-fluorophényle)-3-hydroxypropyle en 3 et un groupement 4-hydroxyphényle en 4. Son métabolite, le glucuronide-ézétimibe, a un cycle

tétrahydropyrane supplémentaire. C'est un métabolite actif.

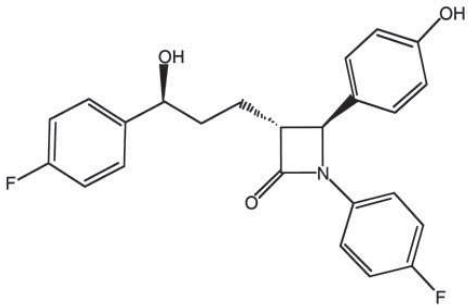


Figure 32 : Structure de l'ézétimibe (135.)

3.4.2.Pharmacodynamie.

3.4.2.1.Généralités. **4. 50. 105. 112. 113. 114. 125. 127. 133. 135. 137. 138.**

L'ézétimibe est un inhibiteur sélectif de l'absorption du cholestérol au niveau intestinal. Il n'affecte donc pas l'absorption des acides gras, des vitamines liposolubles ni des acides biliaires. Il inhibe à la fois l'absorption du cholestérol alimentaire ainsi que le cholestérol d'origine biliaire. Sa cible est un transporteur localisé au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, appelé : Niemann-Pick C1 Like1 (NPC1L1). Il permet le transfert du cholestérol de la lumière intestinale vers les entérocytes. L'ézétimibe inhibe ce transport à 50%. Il interrompt ainsi le cycle entéro-hépatique du cholestérol. Cette diminution du retour vers le foie du cholestérol induit une stimulation de l'expression des LDL-R hépatiques pour rétablir le pool hépatique, ce qui contribue à augmenter la clairance du cholestérol et donc à diminuer la cholestérolémie. Par ailleurs, le blocage du cycle entéro-hépatique entraîne également une augmentation de la synthèse hépatique du cholestérol via la stimulation de l'expression de l'HMGCoAR. Une statine peut alors renforcer l'action hypocholestérolémiante de l'ézétimibe en inhibant cette augmentation de synthèse hépatique indirectement provoquée par l'ézétimibe (c'est le cas de l'Inegy®, combinaison d'ézétimibe et de simvastatine).

3.4.2.2.Effets sur les lipides. **4. 50. 112. 113. 114. 125. 133. 135. 138.**

Le traitement par ézétimibe entraîne une diminution du cholestérol total de 13% et du LDL-c de 15 à 20%. La différence d'amplitude entre la diminution de l'absorption intestinale (50%) et celle du taux du LDL-c s'explique par l'augmentation compensatrice de la synthèse hépatique de cholestérol. On observe par ailleurs une légère diminution des TG de 2 à 8% ainsi qu'une augmentation modeste du HDL-c de 1 à 4%.

Quand on coadministre l'ézétimibe avec une statine, une réduction supplémentaire de 20% du LDL-c est observée, sans augmenter les effets indésirables.

3.4.2.2.1.Effets sur le LDL-c.

L'ézétimibe diminue le taux de LDL-c en moyenne de 15 à 20%. Il y a une importante variabilité individuelle dans cet abaissement du LDL-c. Par exemple, dans une étude des taux de LDL-c sous ézétimibe, les variations allaient de -45% à +11% et dans une autre de -60% à +13% (50.). Par conséquent, il y a de bons et de mauvais répondeurs à l'ézétimibe. Les

variations génétiques de la protéine NPC1L1 peuvent aussi contribuer à une variation interindividuelle dans la réponse du LDL-c avec l'ézétimibe.

3.4.2.2.2.Effets sur le HDL-c.

Le HDL-c est généralement faiblement augmenté de 1 à 4% lors d'un traitement par ézétimibe, bien que ce changement ne soit pas toujours significatif. Dans une étude, les patients ont été divisés en 2 groupes selon la médiane des taux de base de HDL-c (50.). Dans le sous-groupe avec des taux de base < 1,5 mmol/L, l'ézétimibe n'a pas eu d'incidence sur les taux de HDL-c alors qu'il a produit une diminution significative du HDL-c dans le sous-groupe avec des taux de base plus élevés. Le ratio LDL-c/HDL-c diminue en moyenne de 27% chez les sujets de bas niveau de HDL-c de base et de 17% chez ceux ayant un haut niveau de base.

3.4.2.2.3.Effets sur les triglycérides.

La diminution des TG est légère (-2 à 8%), mais tout comme le taux de HDL-c, ce changement n'est pas toujours significatif. Un fait intéressant, l'abaissement des TG avec l'ézétimibe est supérieur chez les sujets ayant des valeurs de base de TG élevées par rapport à ceux ayant des valeurs de base faibles. Les valeurs de base de TG peuvent être un facteur prédictif significatif du changement des TG suite à un traitement par ézétimibe.

3.4.2.2.4.Effets sur les apolipoprotéines et lipoprotéines.

L'ézétimibe diminue le nombre de particules LDL sans affecter leur taille. La diminution touche toutes les sous-fractions de LDL. On observe cependant une diminution plus prononcée de particules LDL petites et denses, et par conséquent une plus grande proportion de particules LDL légères. De même, pour les particules HDL (-6%), les particules petites et denses diminuent.

Les taux d'apo-A1 augmentent en moyenne de 2,5 à 6,5% tandis que ceux d'apo-B diminuent d'environ 10 à 15% avec l'ézétimibe. Comme les taux de LDL-c et de HDL-c, les changements de l'apo-A1 et B montrent une hétérogénéité importante. Par exemple, dans une étude, les variations d'apo-A1 sont de -31% à +29% tandis que celles de l'apo-B vont de -37% à +10% (50.). Néanmoins, le rapport apo-B/apo-A1, un indice du risque de maladie cardiovasculaire, est diminué de façon significative avec l'ézétimibe.

Le cholestérol oxydé de l'alimentation est un facteur augmentant le développement de l'athérosclérose. Une étude a montré que l'ézétimibe réduit les taux sériques de LDL oxydées de 50% quand il est administré après un repas contenant du cholestérol oxydé (50.). De plus, on a montré que les macrophages expriment la protéine NPC1L1 et que l'ézétimibe réduit de 50% la captation des LDL oxydées par les monocytes-macrophages.

3.4.3.Pharmacocinétique. **103. 113. 114. 135. 137. 138.**

Après administration orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et subit une importante glucuronidation conduisant à la formation d'un composé glucuronide, principal métabolite de l'ézétimibe. L'ézétimibe atteint sa concentration maximale en 4 à 12 h. Sa biodisponibilité n'est pas affectée par la prise alimentaire. L'ézétimibe ainsi que son métabolite possèdent une très forte liaison aux protéines plasmatiques (99,7% et 88 à 92%, respectivement). La glucuroconjugaison de l'ézétimibe a principalement lieu dans le foie et l'intestin. Ils sont tous

les deux éliminés lentement du plasma. La ½ vie d'élimination de l'ézétimibe est longue (environ 22 h), cela s'explique par le fait qu'il subit plusieurs cycles entéro-hépatiques. L'ézétimibe et son métabolite sont éliminés principalement par excrétion biliaire (90% dans les fèces) et peu par voie urinaire (10%).

3.4.4.Les contre-indications. **103. 112. 114.**

Les contre-indications à la prise d'ézétimibe sont :

- une hypersensibilité à l'un des composants du médicament.
- une affection hépatique évolutive ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases plasmatiques.
- la grossesse et l'allaitement.

3.4.5.Les interactions médicamenteuses. **50. 103. 112. 113. 114. 135.**

L'ézétimibe n'a pas d'effet sur les CYP450, donc il ne présente aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec les médicaments métabolisés par les CYP1A2, 2D6, 2C8, 2C9 et 3A4. Cela rend possible et sécuritaire les combinaisons avec d'autres agents hypolipémiants.
Cependant, on observe une diminution de la concentration plasmatique de l'ézétimibe total de 55% lorsqu'il est coadministré avec la cholestyramine. La diminution supplémentaire du LDL-c observée liée à cette association pourrait être diminuée par cette interaction. Il est donc recommandé de prendre l'ézétimibe 1 h avant ou 4 h après la cholestyramine.
L'administration simultanée de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente les concentrations totales d'ézétimibe de 1,5 et 1,7 fois mais cette augmentation n'est pas cliniquement significative. Leur association est donc possible.
Pour ce qui est des statines, il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques significatives. Leur association avec l'ézétimibe est donc possible et permet une réduction supplémentaire du LDL-c de 20%. (c'est le cas de la présentation Inegy® associant ézétimibe et simvastatine)

La coadministration d'ézétimibe et de ciclosporine entraîne une augmentation de l'exposition à ces 2 molécules. Cela doit être mis en balance avec les bénéfices sur les modifications des taux lipidiques. Une surveillance étroite est donc nécessaire chez ces patients.

La prise d'ézétimibe par des patients sous anticoagulants entraîne une augmentation de l'INR et un allongement du TP (temps de prothrombine). Cette interaction a été signalée chez des patients prenant de la warfarine ou de la fluindione associées à de l'ézétimibe. Il est donc recommandé une surveillance appropriée du TP et de l'INR durant cette coadministration.

Par ailleurs, il n'a pas été signalé d'interactions médicamenteuses significatives avec les contraceptifs oraux, la digoxine ou encore les anti-acides.

3.4.6.Les effets indésirables. **50. 103. 112. 133. 138.**

L'ézétimibe est généralement bien toléré et les effets indésirables possibles sont transitoires.
On observe des effets gastro-intestinaux tels que des douleurs abdominales, des nausées ainsi que des céphalées. De rares cas d'angio-oedèmes et de réactions allergiques (rash, urticaire) ont été rapportés.
La plupart des études sur l'ézétimibe rapportent une prévalence similaire de l'élévation des enzymes du foie dans le groupe traité par ézétimibe et le groupe placebo. Dans 2 études rapportant une élévation des transaminases supérieures à 3 fois la normale dans le groupe

ézétimibe, la fréquence était inférieure à 1% et les enzymes sont revenues à la normale après arrêt du traitement. En outre des anomalies similaires des tests de la fonction hépatique entre ézétimibe, ézétimibe/statine, ou ézétimibe/fibrate ont été observées dans la plupart des études cliniques. Les cliniciens doivent surveiller la fonction hépatique durant un traitement par ézétimibe.
La plupart des études n'a pas révélé d'incidence de l'activité CPK ≥ 10 N ou de rhabdomyolyse associée au traitement par ézétimibe. En fait, l'incidence de CPK ≥ 10 N avec l'ézétimibe est très faible (0,2%) et ne diffère pas de celle observée avec le placebo (0,1%) ou une statine (0,5%). En outre, une récente analyse approfondie des données de tolérance de 17 essais cliniques (soit 4558 patients) (50.) suggère que l'ézétimibe n'améliore pas ou n'aggrave pas les myotoxicités liées aux statines. Cependant, il existe quelques rapports concernant l'ézétimibe induisant des myopathies et/ou des élévations des CPK (avec un retour à la normale après arrêt du traitement). Le risque d'atteinte musculaire reste donc modéré.

3.5.Les traitements pharmacologiques futurs.

3.5.1.La pitavastatine. **135. 137. 139. 140.**

La pitavastatine est un nouvel inhibiteur compétitif de l'HMGCoAR, une statine. Elle est commercialisée depuis 2003 au Japon, en Chine, en Thaïlande et en Corée du Sud et depuis septembre 2009 aux États-Unis.

Comme les autres statines, elle possède un cycle lactone dans sa structure chimique, analogue à l'acide mévalonique (voir structure Figure 25 : Structure des statines)
Au niveau pharmacocinétique, la pitavastatine possède une biodisponibilité supérieure à 80%. Elle circule fortement liée aux protéines plasmatiques (96%). La pitavastatine est faiblement métabolisée par le foie via les cytochromes 2C9 et 2C8 et elle subit une glucuronidation et une lactonisation limitées. Elle est excrétée sous forme inchangée dans les fèces par voies biliaires principalement (95%). Quant à sa demi-vie d'élimination, elle est de 9 à 13 h.
La pitavastatine entraîne quelques interactions médicamenteuses, principalement via le transporteur d'anions organiques OATP1B1, mais aussi le cytochrome 3A4. La ciclosporine, la rifampicine, la clarithromycine, l'indinavir ainsi que le jus de pamplemousse peuvent donc interagir avec la pitavastatine. L'association avec le gemfibrozil ou le fénofibrate nécessite des précautions, comme avec les autres statines, au vue des augmentations d'aire sous la courbe observées et des risques connus (effets indésirables musculaires).
Les effets indésirables les plus courants sont des maux de tête, des douleurs abdominales. On retrouve aussi une augmentation des CPK, une augmentation des transaminases et des cas de myalgies comme avec les autres statines.

Comme les statines antérieures, la pitavastatine permet une réduction du cholestérol total (30%), du LDL-c (37 à 42%) et des TG (10 à 18%) ainsi qu'une augmentation du HDL-c (3 à 7%) selon les études effectuées. Elle agit aussi sur les taux d'apolipoprotéines : elle abaisse les taux d'apo-B, principal composant des particules athérogènes comme les VLDL et les LDL (30 à 35%) ,et augmente ceux de l'apo-A1, composant majeur des HDL. Ces effets sur les lipides sont dose-dépendants.

La Haute Autorité de Santé considère que cette statine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). Elle n'a été comparé qu'à 3 statines lors des études (pravastatine, simvastatine, atorvastatine) et seuls des critères biologiques ont été évalués (pas de critères cliniques). Elle n'a pas montré de résultats supérieurs à ces statines pour ce qui est de l'abaissement du LDL-c. Elle n'a pas été comparée à la rosuvastatine et à l'atorvastatine à

fortes doses. La Haute Autorité de Santé a aussi noté l'absence de démonstration d'efficacité sur la mortalité et la morbidité. Elle a jugé le service médical rendu insuffisant et préconise l'utilisation de simvastatine ou de pravastatine, dont l'efficacité clinique est prouvée. La pitavastatine n'a donc pas beaucoup d'avenir en France au vue des molécules déjà disponibles et de leur efficacité. (140.)

3.5.2.Les inhibiteurs de NPC1L1. **141.**

A ce jour, seul l'ézétimibe est disponible. Toutefois, une série d'inhibiteurs de base spiroimidazolidinone a été récemment l'objet d'études in vitro et in vivo par le laboratoire Merck. Par exemple, il existe un composé potentiel non-β-lactame (analogue pyrazole) qui est efficace pour inhiber l'absorption du cholestérol de 67% chez la souris. De plus, un dérivé azétidinone (M01361) ainsi que la curcumine peuvent être des inhibiteurs très prometteurs pour diminuer le cholestérol de manière efficace. Compte tenu du fait que ces molécules peuvent être toxiques pour certains individus, le développement d'inhibiteurs non absorbables qui agissent uniquement dans l'intestin grêle est la tendance actuelle, pour réduire les risques de toxicité systémique et d'interactions médicamenteuses. A l'heure actuelle, plusieurs candidats sont dans leurs premiers essais cliniques (AZD4121 et MD-0727).

3.5.3.Les analogues d'hormones thyroïdiennes. **141. 142.**

Les hormones thyroïdiennes sont un régulateur important du métabolisme du cholestérol. Les patients ayant une hyperthyroïdie présentent des taux de LDL-c diminué. En effet, les hormones thyroïdiennes augmentent l'expression du gène LDL-R hépatique, ce qui augmente la clairance des particules LDL et diminue les taux plasmatiques de LDL-c. Cependant, des quantités excessives d'hormones thyroïdiennes ont des effets délétères multiples tels que de la tachycardie, de l'arythmie, une atrophie musculaire ou une perte osseuse. La dextrothyroxine a été utilisée dans le passé pour traiter l'hypercholestérolémie mais, une augmentation de la mortalité ayant été constatée, cela a conduit à l'arrêt de son utilisation.

La compréhension du mode de fonctionnement des récepteurs des hormones thyroïdiennes a conduit à développer des mimétiques des hormones thyroïdiennes qui ont des fonctions sélectives et sont des agents thérapeutiques potentiels pour abaisser le cholestérol. En effet, les hormones thyroïdiennes exercent leurs effets via 4 isoformes connues du récepteur eux hormones thyroïdiennes (TR) : TR-α1, TR-α2, TR-β1 et TR-β2. TR-α joue un rôle au niveau du cœur, tandis que TR-β est fortement exprimé dans le foie et contrôle la cholestérolémie notamment via la médiation de l'activation de CYP7A1 en réponse aux hormones thyroïdiennes. Ainsi, il apparaît que les effets délétères observés avec la dextrothyroxine sont médiés par la stimulation des récepteurs TR-α.

A l'heure actuelle, un seul agent, agoniste sélectif de TR-β, a été étudié chez l'homme. Il s'agit de l'éprotirome. Cet analogue d'hormone thyroïdienne comporte 2 atomes de brome, sa sélectivité pour les TR-β permet d'éviter les complications cardiaques ainsi que les problèmes osseux.
L'éprotirome a montré des résultats prometteurs sur les modèles animaux ainsi que chez l'Homme. Chez des sujets en surpoids modéré et hypercholestérolémiques, il a été jugé sûr et bien toléré et a suscité une réduction de 40% du cholestérol total et du LDL-c, après un traitement de 14 jours (Berkenstam *et* al (141.)). Dans un essai de 12 semaines, Landenson *et al* (142.) ont étudié l'éprotirome à différents dosages (25, 50 et 100 µg/jour) sur des sujets hypercholestérolémiques sous doses stables de statine. L'éprotirome a été associé à des réductions du LDL-c (de 22 à 32% selon les doses) ainsi que des TG et de l'apo-B. Ainsi, les

statines et les analogues des hormones thyroïdiennes peuvent être combinés pour abaisser le cholestérol grâce à leurs mécanismes d'actions complémentaires.

3.5.4.Les activateurs d'ABCA1. **118.**

Le transporteur ABCA1 assure l'efflux du cholestérol des cellules périphériques et participe ainsi à la formation des particules HDL et donc au transport reverse du cholestérol. Il intervient aussi dans l'absorption intestinale du cholestérol. Par ailleurs, au niveau de la lésion athéromateuse, ABCA1 prévient l'accumulation du cholestérol dans les macrophages. Son expression est augmentée par les agonistes du récepteur nucléaire LXR. L'activité anti-athéromateuse d'un agoniste du LXR, le GW3965 (Glaxo Smith Kline) a été montrée chez l'animal. Chez les animaux, l'activation du LXR a donc un effet anti-athéromateux mais aussi un effet hypocholestérolémiant, ce qui justifie cette voie de recherche. Cependant, le récepteur LXR n'agit pas seulement sur le métabolisme du cholestérol, il a aussi une action sur celui des AG. Il a été observé chez les animaux traités par ses agonistes une hypertriglycéridémie. Même si celle-ci n'est que transitoire, elle représente un effet indésirable important vis-à-vis du risque de développement de l'athérosclérose.

3.5.5.Les inhibiteurs du transport des acides biliaires. **118. 135. 136. 141.**

Les inhibiteurs du transport des acides biliaires (*Ileal Bile Acid Transporter* IBAT ou *Apical Ileal Sodium-dependent Bile Acid Transporter* ASBT) sont une nouvelle famille d'hypolipémiants à action intestinale. Ces transporteurs sont présents à la surface apicale des entérocytes au niveau de l'iléon. Ils permettent le passage des AB dans le cytosol des entérocytes et leur transfert vers la circulation sanguine, grâce à une version tronquée de ces récepteurs du côté basolatéral. Leur inhibition entraîne une réduction de la réabsorption active des AB, diminuant ainsi la circulation entéro-hépatique. Comme le mécanisme d'action des BAS, cette interruption de la réabsorption des AB permet de stimuler la synthèse de novo d'AB par le foie. Pour répondre à cette demande en cholestérol du foie, il y a augmentation du nombre de LDL-R afin de capter plus de particules LDL ainsi qu'une synthèse hépatique du cholestérol accrue. Tout cela conduit à une diminution des taux plasmatiques de cholestérol.
Actuellement, les IBAT en cours d'investigations peuvent être divisés en 2 groupes : les dérivés d'AB et les composés non dérivés d'AB (y compris benzothiazépine et benzothiépine).

3.5.6.Les inhibiteurs de l'acylcoenzyme A-cholestérol-acyl-transférase. **118. 135. 136. 137. 141.**

Comme nous l'avons vu (voir première partie 2.2.Voie des lipides endogènes), l'acylcoenzyme A-cholestérol-acyl-transférase (ACAT) catalyse la formation d'esters de cholestérol à partir du cholestérol libre.

Il existe deux isoformes de l'ACAT : l'ACAT 1 qui est principalement exprimée dans les cellules de la paroi vasculaire et en particulier dans les macrophages, et l'ACAT 2 qui est exprimée dans l'intestin et le foie. Au niveau des macrophages, l'ACAT 1 joue un rôle très important dans la formation des cellules spumeuses. L'ACAT 2 intervient dans le processus d'absorption du cholestérol et dans l'assemblage des chylomicrons au niveau intestinal et joue un rôle dans l'assemblage des VLDL dans les hépatocytes.

L'inhibition de l'ACAT permettrait donc de prévenir la formation de plaques d'athérome en réduisant l'accumulation de cholestérol dans les macrophages et la formation de cellules spumeuses (ACAT 1) et de diminuer l'absorption intestinale du cholestérol ainsi que la

formation de lipoprotéines (ACAT 2).

Les premiers inhibiteurs trouvés n'étaient pas sélectifs et inhibaient les 2 isoformes ; ainsi les propriétés hypocholestérolémiantes et anti-athéromateuses de l'avasimibe ont été montrées chez l'Homme et l'animal. Le pactimibe est un agent puissant, qui serait inhibiteur des 2 isoformes. Cependant, chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale, il n'a pas eu d'effet sur l'athérosclérose mais a été associé à une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs. C'est pourquoi ses études cliniques ont été arrêtées. Le développement d'inhibiteurs non sélectifs a aussi été arrêté. Un intérêt beaucoup plus important est porté aux inhibiteurs sélectifs de l'ACAT 1 ou de l'ACAT 2. Les derniers inhibiteurs puissants découverts sont le K-604 pour l'ACAT 1 et le pyripyropène A pour l'ACAT 2. Des études plus poussées sont attendues sur l'efficacité et la sécurité de ces nouvelles molécules.

3.5.7.Les inhibiteurs de la cholestéryl ester transfert protein. **118. 135. 143. 144.**

Comme nous avons pu le voir (voir première partie 2.3.Le transport »reverse » du cholestérol), la cholestéryl ester transfert protein (CETP) est une protéine plasmatique qui joue un rôle clé dans le transport inverse du cholestérol et dans le métabolisme des HDL.

Le premier inhibiteur de la CETP développé a été le torcétrapib, un inhibiteur direct. Cependant les effets cardiovasculaires se sont révélés décevants. De plus, une augmentation de la pression artérielle associée à la prise de torcétrapib a été rapportée. Cela semble être spécifique de la molécule et non lié à son mécanisme d'action. Malgré ses bons résultats pour augmenter le HDL-c et diminuer le LDL-c, Pfizer a mis fin au développement du torcétrapib, en raison de ses effets hypertensifs, de l'augmentation des événements cardiovasculaires et de la mortalité associée.

La prudence a été invoquée pour le développement des nouveaux inhibiteurs, avec une attention particulière accordée aux effets indésirables liés à la pression artérielle. Les nouvelles molécules sont l'anacétrapib (ancien MK-0859), le dalcétrabip (Roche B1658 ou JTT-305) et l'évacetrapib (LY2484595), le plus récent. Le dalcétrapib est un dérivé 3,5-bis-trifluorométhylbenzène, l'anacétrapib est un dérivé benzènethiol et l'évacétrapib est un composé benzazépine. Aucune de ces molécules n'a d'effet sur la pression artérielle. On note certaines différences entre elles : l'anacétrapib comme le tocétrapib inhibe la CETP via une liaison réversible tandis que le dalcétrapib se lie de façon covalente avec la CETP. D'autre part, le dalcétrapib, contrairement à l'anacétrapib, n'interfère pas avec le transfert des esters de cholestérol des HDL3 aux HDL2, ce qui serait en faveur d'une action modulatrice plutôt qu'inhibitrice. Par ailleurs, le dalcétrapib est le seul à augmenter de manière significative la formation des pré-β-HDL (accepteurs préférentiels du cholestérol au début du transport reverse) et donc le plus efficace à promouvoir le transport réverse du cholestérol des macrophages, malgré une augmentation plus faible du HDL-c que les autres. L'évacétrapib, bien que moins connu, possède une concentration inhibitrice 50 beaucoup plus faible que celle du torcétrapib ou de l'anacétrapib, ce qui montre qu'il est un inhibiteur puissant de CETP.

3.5.8.Les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisin kexin type 9. **33. 141. 142. 145.**

La proprotéine convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) fait partie de la famille des protéases impliquées dans la dégradation du LDL-R. Elle se lie au LDL-R après son

internalisation et augmente ainsi sa dégradation. L'inhibition de cette protéase permet donc d'augmenter le nombre de LDL-R à la surface des hépatocytes en empêchant sa dégradation et devient donc une stratégie prometteuse pour le développement de médicaments hypolipémiants.

PCSK9 a été identifié en 2003 par Abifadel *et al* (33.). Il a décrit une nouvelle forme d'HC autosomique dominante qui n'était pas associée avec des mutations des gènes codant pour le LDL-R ou son ligand l'apo-B.

Les mutations gain de fonction, conduisant à une augmentation de l'activité de PCSK9 ont été associées à des taux augmentés de LDL-c, comme c'est le cas dans l'HC autosomique dominante. Les mutations perte de fonction entraînent des taux plus bas de LDL-c et sont associées à des risques réduits de MCV.

Les mutations perte de fonction ont été étudiées dans Atherosclerosis Risks in Communities Study (142., 145.). Les sujets afro-américains qui ont des mutations perte de fonction conduisant à un LDL-c plus bas de 40 mg/dL, ont une réduction de 90% des événements coronariens. Les sujets blancs qui ont une autre mutation perte de fonction, conduisant à un LDL-c plus bas de 20 mg/dL ont une réduction de 50% des événements coronariens. En plus de cette étude, la création de modèles animaux a permis de confirmer ces résultats. Les animaux qui surexpriment PCSK9 n'ont presque pas d'activité LDL-R et présente un phénotype semblable à celui de l'HCF. Au contraire, les animaux sans PCSK9 ont montré une augmentation de l'activité LDL-R et des taux de LDL-c plasmatiques plus bas.

Ces résultats très intéressants ont généré un intérêt considérable car l'inhibition de PCSK9 n'est associé à aucune manifestation clinique négative apparente et apparaît donc comme une cible idéale d'intervention thérapeutique. De plus, en augmentant la longévité des LDL-R, la combinaison avec les statines ou autres médicaments qui régulent à la hausse la synthèse des LDL-R est un autre avantage.

Les inhibiteurs de PCSK9 actuellement en cours de développement sont principalement axés sur les anticorps, les oligonucléotides antisens (ASO) et les petits ARN interférents. Les anticorps ciblant les interactions empêchant la fonction de PCSK9 sont en cours d'essais cliniques, comme AMG-145, RN-316, ou juste en étude préclinique, comme ALD-306. Un certain nombre de sociétés pharmaceutiques étudient les ASO et les ARN, comme SPC5001, ALN-PCS, BMS-844421 et BMS-962476, afin d'atteindre une réduction de l'expression de PCSK9. Cependant, l'inhibition de PCSK9 par de petites molécules n'en est encore qu'à ses premières heures.

Une approche alternative, utilisant la même technologie antisens que pour l'apo-B, a été expérimentée avec succès sur un modèle animal, où un ASO de 2ème génération dirigé contre le PCSK9 murin a réduit l'expression de PCSK9 et diminué le LDL-c de 38% en 6 semaines. Cette étude a aussi montré que l'inhibition de l'expression de PCSK9 se traduisait par une multiplication des taux hépatiques de LDL-R par 2.

3.5.9.Les oligonucléotides antisens de l'apo-B. **141. 142. 145. 146.**

Une approche alternative aux traitement classiques, visant à augmenter la captation du LDL-c par les LDL-R est de diminuer la formation ou la libération des lipoprotéines contenant l'apo-B depuis le foie. Il existe actuellement 2 approches pour obtenir ce résultat, à savoir l'inhibition de la MTP (*Microsomal Triglyceride Transfert Protein*) et l'inhibition de la

production d'apo-B. Cependant, on constate une différence majeure entre ces 2 techniques : l'antisens de l'apo-B inhibe seulement la production de lipoprotéines contenant l'apo-B100 qui sont trouvées dans le foie, tandis que les inhibiteurs de la MTP réduisent les lipoprotéines hépatiques qui contiennent l'apo-B100 mais aussi la production intestinale de lipoprotéines contenant l'apo-B48, qui transportent les graisses alimentaires via les chylomicrons.

Avec la cartographie du génome humain, il est désormais possible de cibler spécifiquement un gène ou une protéine. Si la séquence génétique codant pour une protéine liée à une maladie est connue, des molécules pouvant se lier à l'ARNm correspondant peuvent être conçues, empêchant la traduction et la synthèse de la protéine. La séquence nucléotidique de l'ADN ou de l'ARN correspondant à la séquence d'acides aminés de la protéine cible est appelée le brin « sens », tandis que la séquence nucléotidique complémentaire est le brin « antisens ». La thérapie antisens utilise une séquence oligonucléotidique qui est complémentaire et qui se fixe sur la séquence spécifique d'ARNm. Ces oligonucléotides antisens (ASO) réduisent l'expression du gène au niveau de la traduction et sont métabolisés par des exo- et des endonucléases cellulaires et non pas par le système de cytochromes P450 hépatiques. Par conséquent, les ASO présentent un potentiel d'interactions médicamenteuses réduit.

Les ASO sont donc de courts morceaux d'ADN simple brin, généralement longs d'une vingtaine de paires de bases, chimiquement modifiés, qui se lient par hybridation spécifique avec une séquence d'ARN. Les ASO non modifiés sont rapidement dégradés ; par conséquent, leur stabilisation reste un objectif principal dans l'amélioration de la thérapie antisens. Les approches pour améliorer cette stabilité impliquent des modifications des bases, du sucre ribose (particulièrement le ribose en position 2) et du squelette phosphate. Pour que la thérapie antisens soit efficace, les ASO doivent être distribués aux organes cibles et être absorbés par les cellules cibles. C'est pourquoi, en plus d'améliorer leur résistance aux nucléases, les modifications chimiques effectuées permettent aussi une meilleure pénétration cellulaire et une meilleure tolérance.

Plusieurs générations d'ASO ont ainsi vu le jour, au fil des modifications chimiques.

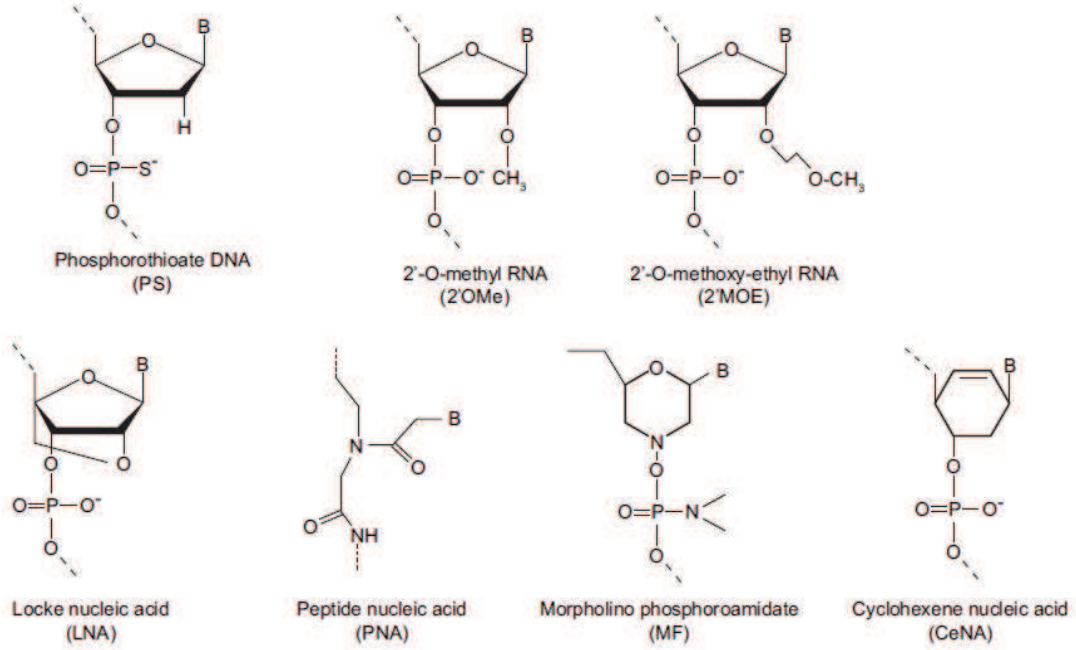


Figure 33 : Exemples de modifications augmentant la stabilité des ASO (146.)

• Les ASO de 1ère génération, principalement représentés par le phosphorothioate (PS), ont été les plus largement étudiés. Ils ont été conçus pour rendre les liaisons internucléotidiques plus résistantes à la nucléase en remplaçant un atome d'oxygène du groupement phosphate par un atome de soufre. Cependant, le squelette se lie à certaines protéines, comme les protéines se liant à l'héparine, dont le PDGF et le VEGF, ce qui donne une toxicité cellulaire à des doses élevées. Cette toxicité a conduit à la survenue d'un collapsus cardiovasculaire et à la mort chez les primates. De plus, ces ASO de 1ère génération sont liés à une inhibition transitoire de la cascade de la coagulation, conduisant à un allongement des temps de coagulation chez les primates. Tout ces désagréments, en plus d'une affinité plus faible pour les ARNm ciblés que leurs homologues non modifiés, ont conduit à la recherche de nouvelles molécules.

• Les ASO de 2ème génération ont surmonté certaines des limitations associées aux ASO 1ère génération. Ils contiennent des nucléotides avec des modifications sur le ribose en position 2, principalement des 2-O-méthyl et des 2-O-méthoxyéthyl. Les ASO de 2ème génération présentent moins de toxicité et une plus grande affinité et spécificité pour leurs séquences ARN complémentaires que les ASO de 1ère génération. Les essais in vitro suggèrent que ces modifications augmentent la puissance des ASO de 2ème génération d'un facteur 3 à 10 relativement à ceux de 1ère génération. La résistance aux nucléases est augmentée et leur demi-vie est prolongée.

• Les ASO de 3ème génération ont émergé ces dernières années et ils possèdent une affinité augmentée et une meilleure stabilité. Voici plusieurs composés de 3ème génération :

- L'acide nucléique verrouillé : C'est un ribonucléotide contenant un pont méthylène qui relie l'oxygène en 2 du ribose et le carbone en 4. Ces formes ont plus d'affinité pour l'ARNm, stimulent l'activité de la RNase H sur le doublet ADN/ARN, et renforcent la résistance contre les nucléases.
- L'acide nucléique peptide : Il présente une spécificité de séquence élevée pour reconnaître l'ADN simple ou double brin. Ici, le squelette désoxyribose phosphate est remplacé par des liaisons polyamides et les bases constitutives de la séquence complémentaires ne sont pas modifiées. Les complexes formés avec l'ADN ou l'ARN sont plus stables et nécessitent l'appariement de moins de paires de bases. Du fait de leur squelette polyamide, ils sont résistants à la dégradation des nucléases et des protéases.
- Les oligomères morpholino : Ce sont des analogues d'ADN non ioniques dans lesquels le squelette phosphodiester-ribose est remplacé par un groupement morpholino et une liaison phosphoroamidite. La modification du squelette rend ces ASO résistants aux nucléases et l'absence de charges négatives rend ces molécules moins susceptibles d'interagir avec des protéines cellulaires de façon non sélective. Avec ces modifications du squelette, ces ASO ne se lient pas avec plus d'affinité que les autres agents, ce qui nécessite l'utilisation de molécules plus longues, 25 paires de bases, pour obtenir un effet antisens efficace. Par ailleurs, en raison de leur absorption cellulaire limitée, de fortes doses sont nécessaires.
- Les acides nucléiques cyclohexane : Ces molécules comportent un cycle insaturé à 6 carbones, et forment un duplex avec l'ARN qui est plus stable que le duplex ADN-ARN naturel. Ces ASO sont caractérisés par une forte rigidité de conformation et de stabilité qui les protègent contre la dégradation enzymatique.

Tous ces développements ont débouché sur la mise au point du mipomersen. Le mipomersen est un ASO de 2ème génération composé de 20 paires de bases, complémentaire d'une région codante pour l'ARNm de l'apo-B. C'est le seul oligonucléotide à l'étude. Chaque pont

internucléotidique est un diester 3'-O à 5'-O phosphorothioate, 10 des sucres sont des 2-désoxyriboses et les 10 autres sont des 2-O-méthoxy-ribose.

- Les études :

La première étude humaine publiée avec le mipomersen est celle de Kastelein *et* al (142.). Elle a été faite sur 36 sujets sains présentant au départ un LDL-c de 128 mg/dL. Les sujets ont été randomisés en 5 groupes : placebo, 50 mg, 100 mg, 200 mg ou 400 mg de mipomersen. Les sujets ont reçu une dose initiale de médicament en SC, puis après 4 semaines, 3 injections IV avec un jour sans médicament entre chaque, et ensuite 1 dose par semaine pendant 3 semaines, avec un suivi continu durant 12 semaines. Il y a eu un effet prolongé et dose-dépendant du mipomersen, à la fois sur les taux de LDL-c et d'apo-B, avec une diminution d'environ 44% par rapport au taux de base. Cet effet a perduré 3 mois après la dernière injection de mipomersen.

Dans une étude de phase II, chez 74 patients hypercholestérolémiques qui prenaient une statine, une réduction dose-dépendante du LDL-c a été observée, allant jusqu'à 52% de réduction chez les patients ayant reçu 7 injection SC de 300 mg de mipomersen sur une période de 5 semaines. Dans une autre de leurs études de phase 2, Akdim *et al* (142., 146.) ont étudié le mipomersen chez des patients HCF hétérozygotes. Après 6 semaines de traitement à raison de 1 dose par semaine, le LDL-c a été réduit de 21 et 34% chez les patients ayant reçu 200 et 300 mg. Après 13 semaines de mipomersen à 300 mg, le LDL-c était diminué de 37%.

Raal *et al* (142.) ont étudié les effets du mipomersen sur 45 patients HCF homozygotes de 7 pays. Le taux de base de LDL-c était de 440 mg/dL chez ces patients prenant de nombreux médicaments hypolipémiants. Les patients ont été divisés en 2 groupes : un groupe placebo et un groupe recevant 200 mg de mipomersen une fois par semaine, pendant 26 semaines. La réponse au mipomersen a été variable mais la réduction du LDL-c a été de 24,7% comparée à celle obtenue avec le placebo.

Les premières données d'un essai de phase 3 (142.) montrent un bénéfice du mipomersen chez les patients hypercholestérolémiques hétérozygotes. Cette étude de 26 semaines a eu lieu chez 124 patients recevant soit 200 mg de mipomersen par jour soit un placebo par injection SC. Tous les patients avaient une coronaropathie et prenaient les doses maximales tolérées de statines, avec aussi de nombreux autres traitements. Le taux de base de LDL-c était de 150 mg/dL. Les patients recevant le mipomersen ont montré une réduction de 28% du LDL-c (vs 5% avec le placebo).

Les résultats de ces études suggèrent que le mipomersen peut fournir un traitement efficace et moins onéreux pour les patients qui pourraient autrement devoir compter sur la LDL-aphérèse pour gérer leurs troubles lipidiques.

- Les effets indésirables :

Ils semblent liés principalement aux ASO et non à leur cible. Il s'agit surtout de réactions au site d'injection (> 90%) et d'une élévation des transaminases.
Ces réactions vont de l'érythème léger à des démangeaisons ou des brûlures gênantes au site d'injection. Dans certains cas, une rougeur persiste au site d'injection pendant plusieurs semaines. De plus des symptômes pseudo-grippaux comme une fatigue, de la fièvre ou des nausées peuvent se produire et la plupart se développent dans les premières 24 heures après l'injection.

La préoccupation majeure à long terme est la toxicité hépatique potentielle. Les données viennent d'un essai de phase II incluant 150 sujets et d'essais sur des hétérozygotes en double aveugle (145.) : elles montrent que les plus fortes doses testées (400 mg) chez un nombre significatif de patient induisent une augmentation stable supérieure à 3 fois la normale des transaminases ; un certain nombre d'entre eux présentaient des taux de LDL-c indétectables. Même les patients homozygotes traités par 300 mg n'ont pas eu d'augmentation significative des transaminases. La dose sélectionnée pour le développement ultérieur à donc été de 200 mg et n'a été associée qu'à une élévation minime des transaminases.
Parmi les premières études, celle de Alkim *et al* a rapporté une élévation des transaminases supérieure à 3N chez 11% des patients (4 sur 36). La plupart de ces patients faisant cependant partie du groupe ayant la dose la plus élevée (300 mg). Néanmoins, dans une autre étude menée par Raal *et al*, une élévation des transaminases supérieures à 3N est survenue chez 12% des patients (4 sur 34) recevant une dose de 200 mg de mipomersen.

Une autre préoccupation est la stéatose hépatique, qui est un problème théorique chaque fois qu'il y a diminution de l'exportation des TG par le foie. La stéatose simple suit habituellement une évolution bénigne ; cependant, très rarement, elle peut progresser vers la cirrhose.
Visser *et al* (142.) ont effectué une petite étude à court terme sur 21 sujets avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote pour évaluer cette accumulation hépatique des graisses avec le mipomersen. Après 4 semaines de sevrage de médicaments, suivi de 15 semaines de traitement, les sujets ont subi une IRM et une spectroscopie du contenu en graisses du foie. Il y avait une tendance à l'accumulation chez les sujets prenant du mipomersen, avec un changement moyen du contenu de graisses de base de 1,2% à 2,1% en 15 semaines. Cette augmentation n'est pas statistiquement significative. Une seule personne, ayant un contenu en graisse ayant augmenté de 0,6% à la base à 5,7% après le traitement, était légèrement au-dessus de la limite supérieure normale (5,6%). Ce contenu en graisse est redescendu à 2,5% 6 mois après l'arrêt du traitement par mipomersen. Raal a aussi étudié le contenu en graisse du foie. Un des patients a connu une augmentation de 9,6% à 24,8% et deux autres patients ont eu une élévation des transaminases sans augmentation des graisses hépatiques.

Ces deux études ne sont que des études à court terme, l'utilisation du mipomersen à long terme a donc des conséquences inconnues pour le moment et nécessite des investigations supplémentaires.

3.5.10.Les inhibiteurs de la microsomal triglyceride transfert protein. **118. 135. 141. 142. 145. 147.**

La microsomal triglyceride transfert protein (MTP) est une protéine soluble microsomiale présente dans le foie et dans l'intestin qui joue un rôle direct dans l'assemblage des lipoprotéines contenant l'apo-B (chylomicrons au niveau intestinal et VLDL au niveau hépatique). L'absence de la MTP provoque un désordre appelé abétalipoprotéinémie, dans lequel les patients produisent très peu de lipoprotéines contenant l'apo-B et développent une malabsorption des graisses, des stéatorrhées, des stéatoses hépatiques. L'inhibition de la MTP entraîne donc une réduction des taux de VLDL, LDL-c et TG. En raison de l'effet sur de multiples lipoprotéines, une inhibition partielle est préférable.

En effet, les premiers agents développés n'étaient pas sélectifs et agissaient de façon systémique en inhibant la MTP à la fois au niveau intestinal mais aussi au niveau hépatique. Le premier inhibiteur de la MTP chez l'homme a été l'implitapide de Bayer. Il a montré des effets significatifs sur le foie et l'intestin.

Au début des années 2000, 3 composés systémiques étaient en développement : l'implitapide, le BMS-201038 de Bristol-Meyers-Squibb et le CP-346086 de Pfizer.

En 2001, Farnier *et al* (145.) a effectué une étude de phase 2 sur l'implatapide. Les résultats sur les réductions des taux de LDL-c, TG, TC et apo-B étaient prometteurs. Cependant, ils ont observé une augmentation dose-dépendante des effets indésirables digestifs (principalement diarrhées), mais aussi hépatiques (augmentation des transaminsases supérieures à 3N) allant de 8% pour la dose de 20 mg/jour à 25% pour 160 mg/jour. Suite à cette étude, Bayer a abandonné le développement du composé même aux plus faibles doses.

BMS a rapporté une étude de phase 1 montrant une bonne efficacité du BMS-201038 pour réduire le taux de LDL-c (de 54 à 86% pour des doses allant de 25 à 100 mg). Malheureusement, un fort taux de stéatose hépatique et d'effets indésirables digestifs ont été rencontrés. Ni le composé de BMS ni celui de Pfizer n'ont poursuivi leur développement suite aux données de phase 2.

Après l'abandon de leurs molécules, Bayer et BMS les ont confiées à un groupe de chercheurs et de petites études chez les homozygotes et les hétérozygotes sévères ont été engagées. En 2005, le BMS-201038 a été renommé AEGR-733 ou lomitapide et en 2006, l'implitapide a été renommé AEGR-427 par une petite compagnie appelée Aegerion qui les a récupérés. AEGR-733 est alors entré dans un nouvel essai de phase 2 mais à des doses beaucoup plus faibles que celles utilisées par BMS (de 5 à 10 mg/jour). Les résultats obtenus par Samaha *et al* (142.) ont montré une réduction dose-dépendante et forte du LDL-c (de 19 à 30%) et de l'apo-B, une réduction modeste des TG (1 à 10%) ainsi qu'une réduction du HDL-c et de l'apo-A1(de 6,5 à 9,2% et de 9 à 11% respectivement). Dans le groupe traité par AEGR-733, 32% des patients ont interrompu le traitement à cause des effets indésirables digestifs (nausées, diarrhées crampes abdominales) et 18% des patients traités par AEGR seul ou en combinaison avec l'ézétimibe ont arrêté le traitement suite à une élévation des transaminases.
Une petite étude pilote menée chez des patients homozygotes par Cuchel *et al* (147.) a montré des réductions significatives du LDL-c (environ 50%) aux doses les plus importantes (55 à 80 mg/jour). Une élévation des transaminases significatives a été observée chez la moitié des patients et une accumulation de graisses dans le foie a été constatée chez presque tous les patients via IRM.
Ces deux études (Cuchel et Samaha) sont des études à court terme (16 et 12 semaines) et sur un petit nombre de patients (6 et 84 patients). La sécurité hépatique à long terme est la préoccupation majeure dans le développement de ce composé.

Pour contourner ces effets hépatiques importants, une inhibition uniquement de la MTP intestinale est préférable. Des inhibiteurs de la MTP non absorbables et sélectifs des entérocytes sont donc en développement dont le JTT-130, le Slx-4090 et le dirlotapide. Parmi ceux-ci, le Slx-4090 de Surface Logix a été le premier agent a être testé. Les premiers résultats tiennent leurs promesses. Dans les études précliniques, le Slx-4090 a été comparé avec un inhibiteur systémique. Il a montré une efficacité pour réduire les taux de LDL-c et de TG. Ce contrôle avec un inhibiteur systémique de la MTP a permis de voir qu'il n'y a pas eu d'accumulation de graisses dans le foie, ni d'élévation des transaminases hépatiques. Dans une étude de phase 2a (2008), le Slx a confirmé son efficacité ainsi que l'absence d'effets indésirables sur le foie. Par ailleurs, cette étude a aussi confirmé sur une plus longue durée que le composé n'était pas détecté dans la circulation systémique. Fin 2008, le composé est entré en essai de phase 2b. Si le Slx prouve qu'un inhibiteur de la MTP non systémique peut réduire le LDL-c d'une manière similaire à l'ézétimibe, en réduisant l’absorption du cholestérol et en évitant la toxicité hépatique associée aux inhibiteurs de MTP systémiques, il

pourrait devenir une approche prometteuse et viable dans le traitement de l'hypercholestérolémie.

3.5.11.Les inhibiteurs de la squalène synthase. **118. 136. 141. 142. 143. 145.**

Depuis plusieurs décennies, les médicaments connus comme inhibant l'une des nombreuses étapes de la synthèse du cholestérol sont généralement évités comme traitement hypolipémiant. Cette attitude provient d'un scandale avec un médicament, appelé triparanol commercialisé en 1959, qui inhibait l'étape finale de la synthèse du cholestérol, la conversion desmostérol en cholestérol. L'accumulation de ce composé non recyclable s'est révélée toxique chez l'Homme, entraînant des calvities, des cataractes et des impotences. Ce médicament a été retiré du marché en 1962 après investigation de la FDA. Cela a pris 20 ans pour voir le développement d'un autre médicament inhibant la synthèse du cholestérol : la première statine. D'autres opportunités pour inhiber la voie de synthèse du cholestérol existent après l'HMGCoAR mais elles doivent avoir lieu avant la cyclisation et la formation de squalène, un composé non recyclable.

L'une de ces opportunités est la squalène synthase ou farnésyl diphosphate farnésyltransférase. Elle catalyse la conversion de 2 molécules de farnésyl-PP en un squalène (voir figure 28). Cette enzyme agit plus en aval que l'HMGCoAR, permettant ainsi de conserver la synthèse des dérivés du mévalonate (dolichol, ubiquinone). Cette classe de médicaments présente donc un potentiel fortement diminué d'effets indésirables musculaires. L'inhibition de la squalène synthase conduit à une accumulation de farnésyl-PP, le dernier intermédiaire hydrosoluble de la voie de synthèse du cholestérol. La farnésyl-PP accumulé peut être converti via de nombreuses voies métaboliques ou il peut être excrété dans les urines sous forme d'acide dicarboxylique. A priori, aucune accumulation de précurseurs potentiellement toxiques n’est à craindre.

De nombreux composés structurellement distincts ont été testés dans le passé en tant qu'inhibiteurs potentiels. Cela inclut les acides zaragoziques, les 1,1-bisphosphonates, les quiniclidines, la 4,1-benzoxazépine (lapaquistat) et le 2-biphénylmorpholine (EP2306).

L'acide zaragozique est un produit fongique naturel. Les dérivés de cet acide sont les premiers inhibiteurs de squalène synthase ayant vu le jour. Ils sont très puissants, mais cette forte puissance inhibitrice est à l'origine de nombreux effets indésirables dont des rétinopathies.

Une autre classe est constituée par les dérivés 2-biphénylmorpholine, dont le EP2306. Ces dérivés se distinguent par leurs multiples actions bénéfiques en terme de traitement de l'athérosclérose (hypocholestérolémiant, antioxydant, antiathérosclérotique). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer leur efficacité et pour déterminer leur dosage optimal.

Les analogues 1,1-bisphosphonates et les quiniclidines ont été testés principalement sur les animaux.

Le lapaquistat a atteint les objectifs cliniques les plus proches de ceux recherchés. Il a été testé en phase 2 et 3. Cependant, sa toxicité hépatique a stoppé son développement. En effet, malgré de bonnes réductions du LDL-c, le lapaquistat a été associé à des augmentations des transaminases supérieures à 3N, associées chez certains patients à une élévation de la bilirubine totale à plus de 2N. Cette combinaison d'anomalies hépatiques, connue comme la loi de Hy, est considérée comme une indication directe d'une association médicament-

hépatite, avec un fort potentiel d'induction d'insuffisance hépatique (chez environ 10% des patients). La compagnie Takeda Pharmaceuticals a donc mis fin au développement du lapaquistat en 2008.

Plus récemment, de nouveaux inhibiteurs de la squalène synthase comme le tétrahydro-2h-3-benzazépin-2-one, des composés à base de quiniclidine (E5700 et ER-119884), le 4H,6H-[2]-benzoxépino [4,5-c][1,2] oxazoles et des dérivés atrop fixed alkoxy-aminobenhydrol sont entrés en développement. Des études sont nécessaires pour évaluer ces composés (effets indésirables, efficacité, effets pléiotropes).

3.6.La LDL-aphérèse. **12. 14. 15. 17. 97. 148. 149. 150.**

3.6.1.Définition.

L'échange de plasma permet de ralentir la progression de l'athérosclérose. Alors qu'il est disponible et facile à réaliser, le caractère non sélectif de l'échange de plasma a soulevé des inquiétudes quant à son utilisation, car il élimine aussi les HDL qui protègent contre l'athérosclérose. A cause de cela, des techniques sélectives de suppression ont été développées. Elles enlèvent le LDL-c tandis qu'elles épargnent les autres protéines plasmatiques. (17. 149. 150.)

Le terme LDL-aphérèse a été à l'origine utilisé par Stoffel pour décrire le retrait sélectif des lipoprotéines contenant l'apo-B en utilisant un système d'immunoadsorption. Le terme est maintenant utilisé pour toutes les techniques de retrait sélectif qui enlèvent les lipoprotéines contenant l'apo-B. (14. 15. 17. 148. 150.)

3.6.2.Les différents procédés. **14. 17. 149. 150.**

Actuellement, il existe 6 systèmes disponibles dans le monde. 4 nécessitent la séparation du plasma de tout le sang avec un retrait substantiel de LDL-c du plasma alors que les 2 autres systèmes sont des systèmes de perfusion du sang entier, ce qui ne nécessite pas la phase initiale de séparation.
Sur ces 6 systèmes, actuellement 4 sont utilisés en France : le système DALI, la double filtration en cascade, le système Kaneka sur sang total (Liposorber D 75) ou sur plasma (Liposorber LA 15 ou 40).

- La plasmaphérèse double filtration (DFPP) : aussi appelée double filtration en cascade sur plasma ou plasmaphérèse différentielle de membrane. C'est le premier système sélectif de retrait utilisé pour réduire le LDL-c dans l'HCF. Avec la DFPP, le plasma est d'abord séparé du sang par filtration en utilisant une membrane de séparation. Le plasma est ensuite passé à travers un second filtre appelé fractionneur de plasma, dont la taille des pores détermine les substances qui sont retenues et les substances qui sont autorisées à retourner dans la circulation sanguine. Pour le traitement de l'HCF, les pores font 15nm afin de retirer 56% du LDL-c alors que seulement 25% du HDL-c sont enlevés ainsi que des quantités insignifiantes d'albumine ou d'immunoglobulines. Un problème pouvant survenir durant le traitement est la formation d'un cryogel qui bouche les pores du fractionneur. Cela diminue la sélectivité du LDL-c et peut entraîner une perte accrue de HDL-c. Pour prévenir cela, les procédés de DFPP utilisés incluent un chauffage du plasma qui maintient le plasma à 28°C quand il entre dans le fractionneur.

- L'immunoadsorption (IMA) : Le système d'immunoadsorption consiste en un séparateur

de plasma et 2 colonnes contenant des anticorps apo-B de mouton liés de façon covalente à un gel sépharose. Le plasma séparé passe à travers une colonne jusqu'à ce qu'elle soit saturée. Le flux est ensuite transféré dans la deuxième colonne pendant que la première est perfusée avec une solution qui retire les LDL fixées. La colonne est rincée avec un tampon et est prête pour traiter à nouveau du plasma. Le flux alterne entre les 2 colonnes. Ces colonnes peuvent être assignées à un patient et réutilisées pour les traitements suivants. Elles peuvent être utilisées plusieurs dizaines de fois tout en conservant leur capacité de fixation des LDL. Ce système d'immunoadsorption réduit le LDL-c de 64% et le HDL-c de 14% à chaque traitement. L'avantage de ce système est la régénération des colonnes qui minimise les coûts et la possibilité de traiter un volume illimité de plasma. En revanche, ce système expose les patients à recevoir des protéines animales (anticorps anti-apo-B de mouton).

- Le système sulfate de dextran (Liposorber LA) : Ce système consiste en un procédé d'aphérèse, un séparateur de plasma et 2 colonnes de sulfate de dextran. Le plasma est séparé par filtration et perfusé à travers une colonne de sulfate de dextran ; ce dernier chargé négativement, lie électrostatiquement les charges positives de l'apo-B du LDL-c, l'enlevant du plasma. Après la perfusion de la première colonne avec 500 mL de plasma, le flux est dirigé vers la deuxième colonne et la première est rincée avec du chlorure de sodium pour éliminer les LDL fixées. La colonne est ensuite rincée avec une solution de Ringer. Typiquement, 3 volumes de plasma sont traités durant chaque séance, ce qui permet de réduire le LDL-c de 56 à 65% et le HDL-c de 9 à 30%. L'avantage de ce procédé est que comme le système d'immunoadsorption, un volume illimité de plasma peut être traité. Contrairement au système d'immunoadsorption cependant, les colonnes ne peuvent pas être stockées et réutilisées pour les traitements suivants.

- Le système Heparin Induced Extracorporeal LDL Precipitation (HELP) : Ce système tire avantage de la propriété de l'apo-B à former un précipité insoluble avec l'héparine en pH acide. Le plasma est séparé du sang par filtration et mélangé à l'héparine dans un tampon d'acétate de sodium à pH 4,84. Les LDL précipitent et sont retirées par filtration. L'héparine est ensuite retirée du plasma par un absorbeur d'héparine. Au final, le plasma retrouve son pH physiologique et son volume original par dialyse au bicarbonate avant de retourner dans la circulation sanguine du patient. Avec chaque séance, le procédé enlève 67% du LDL-c et 15% du HDL-c.

- Le système Direct Adsorption of Lipoprotein (DALI) : Ce système est une perfusion du sang total qui ne nécessite pas de séparation du plasma au préalable. Les colonnes sont faites de perles poreuses de polyacrylamide recouvertes de polyacrylate anionique. Comme le sulfate de dextran, le polyacrylate a une forte charge négative qui lie électrostatiquement l'apo-B chargée positivement et retire les LDL du plasma. Les éléments figurés du sang et les molécules plus grosses que les lipoprotéines ne peuvent pas diffuser dans la structure en éponge des perles. Les colonnes contiennent 750 et 1000 mL, en fonction du volume de plasma du patient. Ce processus retire 61% du LDL-c et 30% du HDL-c. L'avantage de ce système est qu'il ne nécessite pas de séparation du plasma. Un inconvénient est que les colonnes ne peuvent pas être régénérées. Une fois que la colonne a traité un volume défini de sang, elle est saturée et écartée. Cependant, cela réduit le risque d’infection et de contamination.

- Le système sulfate de dextran perfusion (Liposorber D) : Ce système consiste en une colonne à usage unique contenant du sulfate de dextran lié à des billes de cellulose. Comme le système sulfate de dextran, la charge négative lie les charges positives de

l'apo-B mais, ici tout le sang est perfusé dans la colonne. La structure des perles exclut les éléments figurés du contact avec le sulfate de dextran, permettant seulement au plasma de venir au contact. Comme le système DALI, les colonnes ne peuvent pas être régénérées et sont saturées après un volume défini de plasma traité. Comme pour le système DALI, les colonnes ont différentes tailles selon le volume à traiter. Ce processus retire 62% du LDL-c et 2,5% du HDL-c. L'avantage est que la séparation du plasma n'est pas nécessaire. De plus, ce système retire le moins de HDL-c. En revanche, l'inconvénient est l'absence de régénération des colonnes.

3.6.3.Les indications de la LDL-aphérèse. **15. 17. 148. 149. 150.**

La principale indication de la LDL aphérèse est l'HCF, surtout homozygote, et hétérozygote. L'épuration doit être envisagée le plus tôt possible quel que soit l'âge du patient afin de prévenir la maladie athéromateuse. La LDL aphérèse pourra être pratiquée dès l'âge où le volume sanguin permet la réalisation de la circulation extra-corporelle.

La LDL aphérèse doit toujours être associée à un régime alimentaire adapté et au traitement médicamenteux maximal supporté. Il est établi, selon les recommandations, qu'elle doit être prescrite :

- aux patients homozygotes en prévention primaire ou secondaire de la maladie athéromateuse.
- aux patients hétérozygotes à haut risque, lorsque les valeurs de LDL-C sous régime bien conduit et traitement hypolipémiant maximal toléré sont :
  - supérieures à 3 g/l en prévention primaire.
  - supérieures à 2 g/l en prévention secondaire.

Pour être éligibles pour les LDL aphérèses, les patients doivent être compliants et avoir un bon réseau veineux périphérique. Le cas échéant, on peut discuter la pose d'une fistule artério-veineuse ou, lorsque les conditions anatomiques ne le permettent pas, la pose d'un shunt.

Les séances durent de 2 à 3 heures. Le débit varie selon la qualité des veines, la technique d'aphérèse utilisée et la tolérance du patient. Le rythme est d'une séance par semaine pour les homozygotes ou hétérozygotes mal équilibrés et d'une séance toutes les 2 ou 3 semaines chez les hétérozygotes bons répondeurs.

3.6.4.Les effets de la LDL-aphérèse. **15. 17. 97. 148. 149. 150.**

Comme nous l'avons vu, la LDL-aphérèse, selon les techniques, diminue le LDL-c de 56 à 67% et le HDL-c de2,5 à 30%. Elles ont a peu près le même effet sur le LDL-c, mais certaines diminuent moins le HDL-c, ce qui est préférable. (17. 97. 148.)
En dehors de la technique par double filtration en cascade dont l'efficacité mais aussi le coût sont moindres, il existe peu de différences entre les systèmes. Le choix de la technique de traitement dépend d'abord de l'équipement du centre. Certains paramètres liés au malade comme la volémie, l'existence d'allergie, de traitement par IEC, doivent être également pris en compte.

Chaque séance de LDL aphérèse diminue le LDL-c d'environ 60% mais cette réduction est cependant temporaire, avec une rapide remontée du LDL-c quelques jours après le traitement, suivie d'une augmentation plus lente au cours des 1 à 2 semaines suivantes. Parfois, le LDL-c peut revenir au taux d'avant la séance. La baisse aiguë survient avec chaque séance et le LDL-

c moyen au fil du temps est plus faible, même si le taux peut revenir au taux de base avant la séance suivante. (17.)
Le but de la LDL aphérèse est de réduire le « time-averaged » de LDL-c (la moyenne temporelle) de base de plus 60 à 65% ou de réduire le TC de base de plus 50 à 55%. Pour atteindre ce but, une réduction du TC de plus 65% et du LDL-c de plus 70% doivent être obtenues à chaque séance.

La baisse du LDL-c peut être quantifiée soit en mesurant la baisse aiguë, soit en mesurant la baisse moyenne temporelle atteinte (time-averaged). (149.)

- La baisse aiguë est la différence entre les valeurs avant et après traitement (comme un % de la valeur initiale) et est fonction de la quantité de plasma ou du nombre de volumes de plasma traités lors d'une séance. La plupart des traitements utilise environ 1,5 à 2 volumes de plasma et atteignent une baisse aiguë du LDL-c de 70 à 80%.

- Bien que la baisse aiguë soit utile pour déterminer l'efficacité du traitement, la valeur du LDL-c moyennée dans le temps est un meilleur indicateur de l'exposition des artères du patient aux LDL dans le temps. La baisse moyenne temporelle tient compte de la fréquence de traitement et de la vitesse de rebond, et est généralement comprise entre 40 et 50%

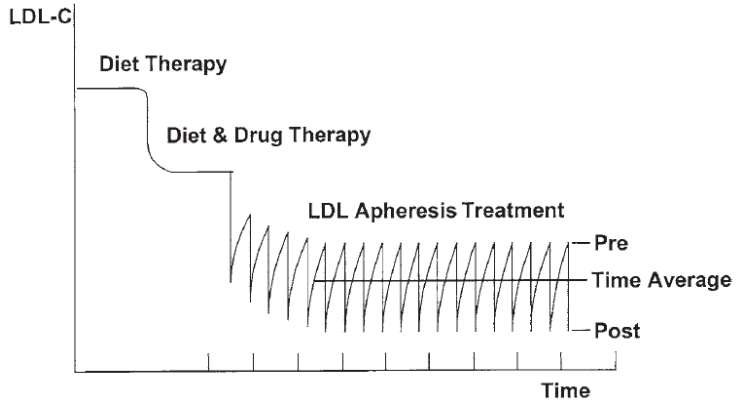


Figure 34 : Time-averaged de la LDL-aphérèse (149.)

Les effets secondaires sont mineurs, essentiellement une hypotension, des paresthésies liées à l'hypocalcémie induite par le citrate, des malaises ou flushs vasomoteurs, des saignements, des vomissements. Les allergies au sulfate de dextran ou au polyacrylamide restent exceptionnelles. (17. 149. 150.)

Quand le plasma ou le sang est en contact avec les colonnes chargées négativement, le bradykininogène est converti en bradykinine. Certaines techniques sont particulièrement libératrices de bradykinines (adsorption par affinité : DALI, sulfate de dextran) ; dans ces conditions, les traitements par IEC sont contre-indiqués car des réactions anaphylactoïdes ont été décrites (flush, hypotension, bradycardie et dyspnée). En effet, dans des conditions normales, la bradykinine est rapidement métabolisée mais les IEC bloquent l'action des enzymes nécessaires, conduisant à une accumulation de bradykinine dans le plasma traité. Lors du retour dans la circulation sanguine, les effets de la bradykinine sont observés. Ces effets peuvent être sévères mais évités en arrêtant les ICE au moins 24 heures avant la séance. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne provoquent pas ces effets et peuvent être une alternative. (17. 149. 150.)

En France, le développement de la LDL aphérèse se heurte essentiellement à son coût élevé (en moyenne 1000 € la séance) non remboursé. Le deuxième obstacle est le manque de compliance des patients traités, dû en partie à la longueur des déplacements nécessaires aux séances et à l'absentéisme professionnel et scolaire que ce traitement entraîne. Une collaboration multidisciplinaire entre spécialistes de l'aphérèse, endocrinologues et cardiologues est absolument indispensable à l'optimisation de la prise en charge de ces patients.

4.Prise en charge à l'officine : rôle du pharmacien.

Malgré les fortes preuves et les nombreuses directives, une large proportion des patients dyslipidémiques ne sont pas diagnostiqués ou n'entreprennent pas une thérapie pour abaisser leur taux de cholestérol. Les interventions pluridisciplinaires peuvent aider à améliorer la gestion des dyslipidémies.

Le concept de soins pharmaceutiques a été établi depuis plusieurs années. Il est défini comme « une pratique centrée sur le patient, les résultats orientent la pratique pharmaceutique qui oblige les pharmaciens à travailler avec le patient, et les patients avec d'autres professionnels médicaux pour promouvoir la santé, prévenir la maladie, et pour évaluer, monitorer et modifier la médication utilisée afin de s'assurer que les traitements médicamenteux sont sûrs et efficaces. » Les pharmaciens sont bien placés pour fournir des conseils de changement de style de vie (TLC) aux patients présentant une hyperlipidémie et pour la prévention des maladies coronariennes. Les pharmaciens sont des professionnels de santé très accessibles, présents sur tout le territoire, et disponibles à des plages horaires étendues. L'éducation au TLC peut être proposée aux patients hyperlipidémiques en même temps que les conseils concernant le traitement médicamenteux. Cela doit être incorporé dans la pratique courante. Les patients qui obtiennent les informations de TLC via un professionnel de santé comme un pharmacien, peuvent être plus susceptibles d'adhérer aux programmes de TLC prescrits, ce qui peut conduire à une meilleure réduction du risque coronarien.

Les professionnels de santé autres que le médecin traitant (infirmières, médecins assistants, pharmaciens, diététiciens, nutritionnistes et autres) associés au médecin facilitent le management du patient. Ils peuvent participer à l'éducation du patient (ex : expliquer la justification du changement alimentaire, l'objectif/but, la sélection des aliments appropriés, l'adhérence alimentaire), promouvoir les changements comportementaux et surveiller les changements alimentaires. Ces professionnels de santé devraient recevoir un entraînement approprié dans l'évaluation alimentaire, l'éducation alimentaire et le conseil.

4.1.Résultats des études menées sur l'action des pharmaciens. **38. 151. 152. 153. 154. 155.**

Diverses études ont été menées pour évaluer l'importance du rôle du pharmacien dans la gestion des dyslipidémies : l'observance du traitement et du régime alimentaire chez des patients dyslipidémiques ou à haut risque cardiovasculaire.

L'étude SCRIP (Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists, 2002) (151.) visait à déterminer l'effet d'un programme d'intervention d'une communauté de pharmaciens sur le processus de management du risque lipidique chez des patients à haut risque cardiovasculaire. Pour cela, les patients ont reçu une formation orale et une brochure sur les facteurs de risque ainsi qu'un suivi régulier. Les différents paramètres étudiés comme le taux de cholestérol, la

prescription d'un traitement hypolipémiant, l'augmentation de dosage, étaient meilleurs dans le groupe avec intervention des pharmaciens.

L'étude SCRIP-plus (2004) (152.) visait à évaluer l'effet d'un programme de management initié par une communauté de pharmaciens sur les taux de cholestérol de patients à haut risque cardiovasculaire. Elle devait permettre une meilleure évaluation de l'effet des soins sur le taux de cholestérol que SCRIP. Pour cela, le groupe « intervention » comprenait la mise à disposition d'un module internet éducatif pour les pharmaciens, un entretien avec le pharmacien pour déterminer les facteurs de risque et discuter des recommandations de TLC, ainsi qu'un suivi téléphonique. Les paramètres étudiés étaient le taux de cholestérol, l'adhésion au traitement, la prescription d'un traitement hypolipémiant ou l'augmentation du dosage du traitement par le médecin. Tous ces paramètres ont été améliorés dans le groupe intervention. Cette étude a aussi montré que seulement 24% des patients testés atteignaient le taux cible de cholestérol. Malgré ce faible taux, seuls 40% des patients étaient sous traitement hypolipémiant.

Ces deux études ont permis de démontrer qu'un programme de conseil provenant des pharmaciens améliore la réduction des taux de cholestérol. Des programmes tels que celui-ci devraient être encouragés car ils sont basés sur une communauté accessible, multidisciplinaire et efficace. Ces programmes devraient aussi être prolongés et/ou plus développés si on en juge par les résultats de SCRIP-plus.

Une étude de Filippi *et al* (2009) (153.) a évalué l'efficacité à long-terme d'une aide dans le changement de style de vie chez des patients à risque cardiovasculaire faible à modéré lors des interventions primaires. En effet, les recommandations préconisent des interventions non-pharmacologiques pour traiter l'hypercholestérolémie chez des patients à risque cardiovasculaire faible à modéré contrairement aux patients à haut risque. Ils représentent la plus grande part de la population. Le groupe intervention a reçu une courte éducation sur les conseils alimentaires, l'encouragement à une activité physique. Le groupe intervention a connu une meilleure diminution du cholestérol total, sans diminution du HDL-c, ainsi qu'une meilleure réduction du risque cardiovasculaire après 5 ans. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par la collaboration Cochrane (Ebraheim, 2004).

Le projet IMPACT (2000) (38.) avait pour objectif de démontrer si les pharmaciens, en collaboration avec les patients et les médecins, pourraient avoir un impact sur la persévérance et l'adhésion des patients aux traitements hypolipémiants et permettre aux patients d'atteindre les valeurs cibles de LDL-c. Les résultats ont montré une persévérance et une adhésion de plus de 90%. Les taux de cholestérol étaient améliorés et 64% des patients avaient atteint les objectifs de cholestérol. Ce projet montre que les pharmaciens peuvent fournir une aide importante pour le management des dyslipidémies, que ce soit l'aspect médicament ou diététique et TLC.

Une enquête a été menée pour déterminer les croyances et attitudes des pharmaciens à propos de la signification de taux de cholestérol élevé, maladie coronarienne et leur rôle dans le soutien de traitements hypolipémiants (McKenney, 2004) (154.). Elle a révélé que 61% des pharmaciens sont conscients que des taux élevés de cholestérol sont un problème sanitaire et 75% sont conscients que les maladies coronariennes le sont, 78% encouragent l'adhésion/la compliance.

Une étude de Faulkner *et al* (2000) (155.) a évalué l'impact d'un suivi personnalisé par des

pharmaciens sur la compliance des patients à haut risque recevant une combinaison d'hypolipémiants pendant 2 ans. Un suivi téléphonique hebdomadaire avait lieu pendant 3 mois. La compliance et le profil lipidique étaient meilleurs dans le groupe intervention après 2 ans. Ces résultats sont significatifs compte tenu des preuves que la compliance à long-terme d'un traitement hypolipémiant est faible. L'adhésion à une monothérapie est de seulement 40% à 1 an (Simons, 1996), principalement parce que les patients pensent qu'un traitement continu n'est pas nécessaire. Cela indique que mettre l'accent sur les bénéfices positifs à long-terme d'un traitement hypolipémiant affecte la compliance. En effet, l'un des principaux messages donné aux patients dans cette étude était l'importance d'un traitement continu pour des bénéfices à long-terme.

Toutes ces études montrent bien le rôle important du pharmacien dans la bonne adhérence au traitement des dyslipidémies, qu'il soit alimentaire et/ou médicamenteux.
Le pharmacien devrait être un professionnel de santé accessible et disponible pour les patients. Il les rencontre à chaque renouvellement, donc plus souvent que leur médecin traitant. Il peut donc insister sur l'importance et le but de la thérapie, fournir une éducation au TLC, donner des informations sur le traitement médicamenteux, mettre l'accent sur l'adhésion.

4.2.La prise en charge à l'officine.

4.2.1.Les conseils hygiéno-diététiques. **10. 38. 156.**

Les directives internationales établissent des stratégies de traitement pour atteindre les objectifs optimaux de LDL-c. Indépendamment du niveau de risque cardiovasculaire, les recommandations insistent pour que tous les patients n'atteignant pas leur taux cible de LDL-c incorporent les changements de style de vie (TLC *Therapeutic Lifestyle Changes*) à leurs stratégies de traitement.

Il faut prendre en considération les préférences du patient lors du changement de style de vie. En effet, le TLC est le traitement initial mais les patients et les médecins voient souvent ces modifications comme déroutantes et difficiles à atteindre. Il est donc nécessaire d'adapter ces changements au patient.
Les recommandations actuelles sont un TLC pour la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires. Ces TLC incluent une intervention alimentaire, une augmentation de l'activité physique, une perte de poids si nécessaire. Si ces changements ne suffisent pas à atteindre les valeurs cibles de LDL-c, ils sont intensifiés et un traitement médicamenteux sera à envisager si le patient n'atteint toujours pas les objectifs.

La réduction des apports de SFA et de cholestérol et les autres options thérapeutiques alimentaires pour réduire le LDL-c (phytostérols, fibres solubles) sont introduits en premier pour atteindre les objectifs de LDL-c. Après la réduction maximale du LDL-c obtenue avec la thérapie alimentaire, l'accent est mis sur le management du syndrome métabolique et de ses facteurs de risques associés (TG élevés et HDL-c bas). Une proportion élevée de patients avec un syndrome métabolique sont en surpoids ou obèses et sédentaires ; pour eux, une réduction du poids et des conseils d'activité physique sont nécessaires pour obtenir une réduction des risques coronariens supplémentaire au-delà de la baisse du LDL-c atteinte. A tous ces niveaux de la thérapie alimentaire, les médecins sont encouragés à diriger leurs patients vers des diététiciens ou autres personnels nutritionnistes qualifiés, pour une thérapie nutritionnelle médicale qui consiste en une intervention nutritionnelle et des conseils fournis par un professionnel de la nutrition.

4.2.2.Les conseils de prise du traitement. **103. 157.**

Voici un tableau récapitulant les différents médicaments disponibles pour le traitement de l'HC (DCI et noms commerciaux), leurs posologies initiales et leurs doses maximales.

Classe pharmacologique	DCI	Noms commerciaux	Posologies initiales	Doses maximales (par jour)
Statines	Simvastatine	Lodalès® Zocor®	5 à 10 mg	80 mg/j
	Pravastatine	Vasten® Elisor®	10 mg	40 mg/j
	Fluvastatine	Fractal® Lescol®	20 mg	80 mg/j en 2 prises ou 80 mg/j en une prise pour les formes LP
	Atorvastatine	Tahor®	10 mg/j	80 mg/j
	Rosuvastatine	Crestor®	5 à 10 mg/j	40 mg/j
Fibrates	Fénofibrate	Lipanthyl®	200 mg/j puis 2 comprimés de 67 mg	200 mg/j
		Secalip®	300 mg/j puis 200 mg	300 mg/j
		Fegenor®	200 mg/j puis 140 mg	200 mg/j
	Bézafibrate	Béfizal®	600 mg/j en 3 prises aux repas ou 400 mg/j en une prise (en LP)	600 mg/j
	Ciprofibrate	Lipanor®	100 mg/j	100 mg/j
	Gemfibrozil	Lipur®	900 mg le soir, 30mn avant le dîner	1200 mg/j (600 mg 30 mn avant le petit déjeuner et 600 mg 30 mn avant le dîner)
Résines chélatrices des sels biliaires	Cholestyramine	Questran®	4 g 3 fois/j avant les repas	36 g/j
Inhibiteur de l'absorption du cholestérol	Ézétimibe	Ezetrol®	10 mg/j	10 mg/j

La simvastatine, la fluvastatine et la pravastatine sont à prendre le soir, tandis que l'atorvastatine et la rosuvastatine peuvent être prises à n'importe quel moment de la journée.
L'augmentation de dosage se fait par palier toutes les 4 semaines.
La prise de rosuvastatine à 40 mg par jour est réservée aux patients atteints d'HC sévère avec un risque cardiovasculaire élevé n'ayant pas atteints les objectifs avec une dose de 20 mg par jour car les effets indésirables à ce dosage sont nombreux.

Les fibrates se prennent durant un repas, sauf le gemfibrozil qui est à prendre 30 mn avant le repas car la présence d'aliments altère sa biodisponibilité.
Le fénofibrate existe sous différentes dénominations ayant plusieurs dosages. Le Secalip® est initié à 300 mg par jour puis, lorsque le cholestérol est normalisé, la posologie conseillée est de 200 mg par jour. Le Fegenor® est initié à 200 mg (un comprimé de 200 mg ou 3 comprimés de 67 mg) puis, après normalisation du cholestérol, la posologie est réduite à 140 mg (un comprimé de 140 mg ou 2 comprimés de 67 mg). Le Lipanthyl® est initié à 200 mg (un comprimé de 200 mg ou 3 comprimés de 67 mg) puis, la posologie est réduite à 2 comprimés de 67 mg.

Le sachet de cholestyramine doit être versé dans un verre d'eau, laisser reposer 1 à 2 minutes, puis remuer avec une cuillère en écrasant peu à peu les grumeaux qui se forment jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène. Cette préparation peut être faite le soir pour le lendemain à condition de la mettre au réfrigérateur.

L'ézétimibe peut être pris à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliments.

4.2.3.L'adhésion/adhérence et observance/compliance. **10. 34. 38. 155. 156.**

L'observance ou compliance est le respect par le patient des prescriptions de son médecin. Il concerne les traitements médicamenteux avec la dose prise et l'heure, les règles hygiéno-diététiques, la présence aux consultations médicales. Plus généralement, c'est le fait d'adhérer à des recommandations.

L'adhésion du patient aux TLC et aux traitement médicamenteux est importante et ce sont des sujets complexes qui devraient être abordés avec le patient au début de la thérapie. Les professionnels de santé doivent comprendre que malgré les preuves de bénéfice, les TLC représentent un challenge pour la plupart des patients.

Les essais cliniques ont démontré que la thérapie d'abaissement du LDL-c peut réduire toutes les manifestations majeures des maladies coronariennes. Les essais cliniques ont aussi montré que la quantité de réduction du risque obtenue est liée au taux d'adhérence au traitement.
La faible adhérence aux thérapies hypolipémiantes menace la réussite de n'importe quel ensemble de recommandations. Les recommandations ont été faites sur la base qu'une réduction des taux de LDL-c serait accompagnée d'une réduction des événements coronariens. Pour que ce bénéfice se réalise, le traitement devra être continu durant des années et probablement toute la vie du patient. Donc, prêter attention aux moyens d'amélioration de l'adhérence au traitement est tout aussi important pour réussir ces directives que le traitement en lui-même. Les professionnels de santé sont encouragés à revoir les recommandations sur la manière dont ils peuvent régler les problèmes d'adhérence dans leur pratique quotidienne.

Malgré l'accumulation de preuves des bénéfices de l'abaissement du LDL-c, l'adhérence au début du traitement et à long-terme à la thérapie reste loin d'être optimale. L'adhérence au management lipidique ainsi qu'aux thérapies cardiovasculaires préventives en général est moindre que voulue. Ainsi, l'adhérence à long-terme est faible et un tiers ou plus des patients arrêtent leur traitement par statine avant 1 an. L'absence d'augmentation de dosage du médicament et une faible adhérence sont les principales raisons pour lesquelles plus de la moitié des patients coronariens et 4/5 des patients à haut risque n'atteignent pas les objectifs lipidiques, et par conséquent, n'atteignent pas les bénéfices maximum des stratégies préventives.

➢ Raisons de mauvaise adhérence :

Les raisons d'une mauvaise adhérence au traitement sont nombreuses et peuvent se cumuler entre-elles. Voici les principales d'entre elles :

- La nature asymptomatique de la maladie et son caractère permanent (toute la vie) font partie des principaux facteurs de faible adhésion. Les interventions pour améliorer l'adhérence doivent être soutenues et renforcées. Le programme d'intervention doit être continu pour que l'adhérence au traitement soit stable dans le temps.

- L'âge et l'éducation du patient peuvent jouer un rôle dans l'adhésion.

- La compréhension et la perception de la dyslipidémie par le patient : certains patients ne croient pas qu'ils soient assez malades pour nécessiter un traitement médicamenteux ou d'autres arrêtent leur traitement car ils se sentent mieux.

- Le manque de connaissances sur la prévention de la maladie : certains patients ne voient pas les bénéfices de réduire les risques via un traitement préventif et cela conduit à des événements cardiovasculaires qui auraient pu être évités.

- Un manque de connaissances des programmes de TLC.

- La relation entre le patient et les professionnels de santé.

- Le traitement médicamenteux : la complexité, les effets indésirables, l'oubli de prise.

- Un faible suivi du personnel médical.

➢ Conseils pour améliorer l'adhésion :

Alors que de nombreuses interventions ont montré leur efficacité pour améliorer l'adhérence, elles ont tendance à être utilisées seules. Les approches les plus efficaces sont les combinaisons de stratégies, ciblant plus d'un facteur avec plus d'une intervention.

- développer une bonne relation avec le patient : Une bonne relation patient-professionnel de santé passe par une attitude empathique et compréhensive, une aide, une disponibilité, une bonne communication. La compliance est améliorée quand les patients considèrent que les professionnels de santé sont accessibles et capables de les rencontrer durant leur thérapie. Il faut instaurer un dialogue avec le patient sur l'adhérence. Un contact personnel avec un pharmacien, et plus important le même, crée une relation d'aide. Quand les patients sont encouragés à exprimer leurs peurs et leurs inquiétudes à quelqu'un avec qui ils construisent un lien, cela aide à établir une « alliance thérapeutique ».

- être sûr que le patient comprend comment les TLC affectent les MCV et utiliser cela pour obtenir un engagement au changement de comportement. Le patient doit comprendre l'importance du maintien du contrôle lipidique.

- explorer les obstacles potentiels au changement, savoir ce qui peut être la cause d'une rechute d'un patient à d'anciens comportements est une information importante, de

sorte que des mesures concrètes puissent être prises pour éviter ces rechutes.

- dessiner avec le patient un plan de TLC réaliste et encourageant, adapter le régime aux besoins et style de vie du patient, fixer des objectifs réalisables, concevoir un programme qui utilise des messages sanitaires faciles à comprendre, interactifs, concevoir un programme qui est raisonnable, progressif et facile à mettre en œuvre.

- encourager et renforcer les efforts du patient : les retours positifs et le soutien renforcent les comportements souhaités. Le plus souvent, le renforcement est réalisé en questionnant le patient au sujet de l'adhésion à chaque visite, en regardant les résultats des examens lipidiques lors des visites de suivi et en traçant la progression du patient vers l'atteinte des objectifs de traitement. Il est préférable d'éviter de donner un retour négatif, mais plutôt la reconnaissance même de petits changements positifs est plus susceptible d'encourager des changements encore plus positifs. Lorsque les personnes atteignent leurs objectifs à court terme, il est important de les reconnaître. Le plus souvent, la récompense est tout simplement l'éloge du professionnel de la santé. Des études ont montré que ces méthodes étaient puissantes pour encourager un comportement d'adhérence ainsi que la réalisation de meilleurs résultats.

- impliquer d'autres professionnels de santé si nécessaire et possible. Le conseil par des médecins, diététiciens ou pharmaciens est efficace pour améliorer la compliance du patient aux traitements médicamenteux et diététique.

- avoir un suivi médical : arranger un programme de visites de suivi ou un suivi téléphonique. Un contact fréquent avec les patients est nécessaire pour évaluer en continu le programme. Le suivi téléphonique est une alternative au rendez-vous en face-à-face. Il permet d'encourager les patients à maintenir une adhésion au traitement et aux visites au médecin. Cette stratégie est avantageuse car moins chère que les rendez-vous et applicable à toutes les populations, même celles isolées géographiquement. Néanmoins, elle reste moins efficace car il n'y a pas de contact physique entre les deux protagonistes.

- simplifier le traitement médicamenteux : la complexité du traitement a une influence sur l'adhérence. La fréquence des prises, le nombre de médicaments et les changements de traitement contribuent à cette complexité. Il est particulièrement important de limiter les médicaments au strict minimum chez les patients ayant de multiples facteurs de risque qui ont souvent de nombreux médicaments. L'adhérence sera meilleure si le traitement est une monothérapie, à une prise par jour.

- le patient doit apprendre comment faire avec les oublis de prise, identifier les effets indésirables et savoir ce qu'il faut faire lors de leur survenue.

- fournir des informations écrites et orales claires, des informations de santé issues de sources fiables sont importantes pour améliorer l'adhésion.

- impliquer le patient dans son traitement : l'implication du patient dans son traitement à travers l'auto-surveillance est un autre moyen puissant pour améliorer l'adhérence. De cette manière, les personnes peuvent suivre de première main leur réponse au traitement et leur progrès vers l'atteinte des objectifs du traitement. Ils peuvent également observer les conséquences de la non-observance.

- une plus grande intensité d'intervention, particulièrement au début, est associée à une adhésion plus soutenue et plus rapide. Cependant, une bonne adhérence initiale ne signifie pas que le patient continuera à être adhérent.

- encourager le soutien de la famille et des amis :Le pouvoir d'une personne proche dans l'influence du comportement d'un patient est important et peut être utilisé pour encourager l'adhésion à un traitement.

En résumé, il faut :

- Garder un traitement aussi simple que possible
- Donner au patient des instructions claires
- Discuter de l'adhérence au moins quelques minutes à chaque visite
- Se concentrer sur les patients qui n'atteignent pas les objectifs
- Utiliser 2 stratégies ou plus pour ceux qui manquent leur objectif de traitement

Conclusion.

L'hypercholestérolémie est la première cause de maladies cardiovasculaires. Elle se traduit par la présence de cholestérol dans le sang à des taux anormalement élevés. Ce cholestérol est véhiculé dans le sang par les lipoprotéines LDL et lorsque ces particules sont en excès elles vont se déposer dans la paroi des artères. Ce phénomène s'appelle l'athérosclérose et se traduit cliniquement à long terme par un infarctus du myocarde.

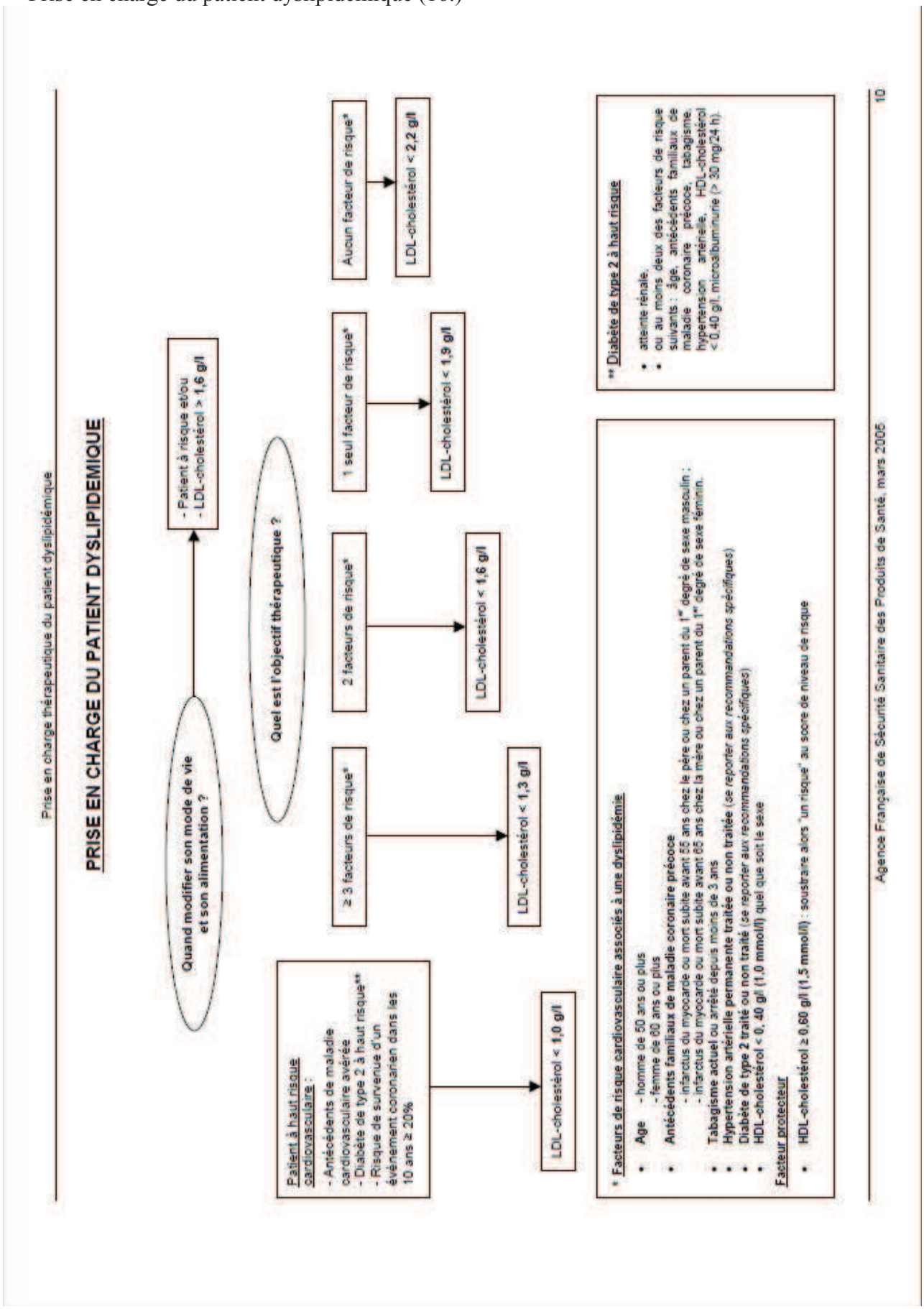
L'hypercholestérolémie peut être multifactorielle, c'est-à-dire liée à des facteurs environnementaux ou d'origine héréditaire c'est l'hypercholestérolémie familiale. Il s'agit d'une déficience majoritaire en récepteur des LDL suite à une mutation du gène du LDL-R. Elle peut aussi être causée, dans une moindre mesure par des mutations du gène de l'apo-B ou du gène de PCSK9.

La prise en charge de l'HC entre dans le cadre d'une prévention qui consiste à supprimer les facteurs de risques athérogènes environnementaux comme le tabagisme, le surpoids, l'inactivité physique. A cela s'ajoute une prise en charge diététique qui vise à adopter une alimentation qui favorise les AG insaturés (mono et poly-insaturés) au lieu des SFA et du cholestérol alimentaire, ainsi que les fibres, les antioxydants et phytostérols. Une prise en charge médicamenteuse peut être mise en place si les mesures diététiques ne sont pas suffisantes pour atteindre les objectifs lipidiques. Parmi les molécules disponibles, les statines sont les plus utilisées. On trouve aussi les fibrates, les résines, l'ézétimibe. De nouveaux traitements sont en développement comme les ASO, les inhibiteurs de MTP, les inhibiteurs de la CETP ou de l'ACAT afin de compléter l'arsenal thérapeutique disponible.
La LDL-aphérèse, est utilisée dans le cadre de l'HCF. Cette technique épure le sang des particules LDL mais reste très coûteuse et lourde à mettre en place. Elle est contre-indiquée chez les jeunes enfants ayant encore un faible volume sanguin. C'est pourquoi l'espoir réside dans l'utilisation de la thérapie génique pour pallier le gène déficient du LDL-R.

Le pharmacien joue aussi un rôle important dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie. En effet, il peut avoir une action importante sur la prise en charge diététique en fournissant des informations alimentaires au patient, en l'éduquant aux TLC mais aussi sur la prise en charge médicamenteuse en surveillant la bonne observance du traitement, en contrôlant les effets indésirables. C'est un professionnel de santé accessible qui peut répondre aux questions des patients.

ANNEXE 1

Prise en charge du patient dyslipidémique (16.)



BIBLIOGRAPHIE

1. TURPIN Gérald.
   Pourquoi, quand, comment traiter les dyslipoprotéinémies ?, 1997, édition Laboratoires Fournier-Thylmer, 260p.
2. GINSBERG Henry N.
   Lipoprotein physiology,
   Endocrin Metab Clin, 1998, 27(9), p. 503-19
3. GAUDEL Marie-Claire.
   L'hypercholestérolémie familiale : une maladie génétique encore méconnue,
   Th. D Pharmacie, Nancy, université Henri Poincaré, 2007, 106p.
4. TOTH Peter P.
   Drug treatment of hyperlipidaemia,
   Drugs, 2010, 70(11), p. 1363-79
5. MASSY Ziad, ANDREELI Fabrizio, ANDREJAK Michel, LACOUR Bernard,
   Cholestérol et triglycérides, 2004, 80p, collection conduites, édition Doin.
6. BRUCKERT Eric, THOMAS Daniel.
   Les hypercholestérolémies, guide pratique, 1997, collection pathologie science formation, JohnLibbeyEurotext (édition), 158p.
7. EMMERICH Joseph, BRUNEVAL Patrick.
   L'athérosclérose, 2000, collection pathologie science formation, JohnLibbeyEurotext (édition), 143p.
8. TOUSSAINT JF, JACOB MP, LAGROST L, CHAPMAN J,
   L'athérosclérose : physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques, 2003, édition Masson, 776p.
9. LUC Gérald, LECERF Jean-Michel.
   Les dyslipidémies, 2002, collection consulter prescrire, le quotidien du médecin, édition Masson, 136p.
10. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report,
    Circulation, 2002, 106(5), p. 3143-3421.
11. COHEN Georges.
    Athérosclérose et apolipoprotéines, édition Elsevier, collection Annales de l'Institut Pasteur/actualités, 2000, 120p.
12. MARKS Dalya, THOROGOOD Margaret, NEIL H. Andrew W, HUMPHRIES Steve E.
    A review on the diagnosis, natural history and treatment of familial hypercholesterolemia, Atherosclerosis, 2003, 168, p. 1-14
13. HOPKINS Paul N, TOTH Peter P, BALLANTYNE Christie M, *et al*.
    Familial hypercholesterolemias : prevalence, genetics, diagnosis and screening,
    J Clin Lipidol, 2011, 5(3 suppl), p. S9-17
14. POTTLE Alison.
    Familial hypercholesterolemia : clinical features and management,
    Nurs Stand, 2005, 20(14-16), p. 55-65

15. CIVEIRA Fernando.
Guidelines for the diagnosis and the management of heterozygous familial hypercholesterolemia,
Atherosclerosis, 2004, 173(1), p. 55-68

16. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, recommandations, AFSSaPS, mars 2005,
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/da2c055ce7845afe44d7aaca7c3f4de8.txt.

17. WINTERS Jeffrey L.
Lipid apheresis, indications, and principles,
J Clin Apheresis, 2011, 26(5), p. 269-75

18. GOLDSTEIN Joseph L, BROWN Michael S.
The LDL receptor,
Arterioscl Throm Vas, 2009, 29(4), p. 431-8

19. BROWN Michael S, GOLDSTEIN Joseph L.
A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis,
Science, 1986, 232(4746), p. 34-47

20. HOBBS Helen H, BROWN Michael S, GOLDSTEIN Joseph L.
Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia,
Hum Mutat, 1992, 1(6), p. 445-66

21. HOBBS Helen H, RUSSELL David W, BROWN Michael S, *et al*.
The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia : mutational analysis of a membran protein,
Annu Rev Genet, 1990, 24, p. 133-170

22. JELASSI A, JGUIRIM I, NJAH M, *et al*.
L'hypercholestérolémie familiale en Tunisie,
Pathol Biol, jul 2009, 57(5), p. 444-450

23. VARRET Mathilde, RABÈS Jean-Pierre, BOILEAU Catherine.
L'hypercholestérolémie familiale 25 ans après, Défaut du récepteur LDL,
Médecine/sciences, 1997, 13(12), p. 1399-1408

24. SOUTAR Anne K.
Intracellular transport of the low-density lipoprotein receptor,
Biochem Soc T, 1996, 24(3), p. 547-552

25. KONG Wei-Jia, LIU Jingwen, JIANG Jian-Dong.
Human low-density lipoprotein receptor gene and its regulation,
J Mol Med, 2006, 84(1), p. 29-36

26. DOUSTE-BLAZY L, MENDY F, CNRS-CNERNA
Biologie des lipides chez l'homme : de la physiologie à la pathologie, 1988, Editions Médicales Internationales, 338p.

27. DEDOUSSIS George V.Z, SCHMIDT Hartmut, GENSCHEL Janine.
LDL-receptor mutations in europe,
Hum Mutat, 2004, 24(6), p. 443-59

28. VILLÉGER Ludovic, ABIFADEL Marianne, ALLARD Delphine, *et al*.
The UMD-LDLR database : additions to the software and 490 new entries to the database, Hum Mutat, 2002, 20(2), p. 81-87

29. FAHED Akl C, NEMER Georges M.

Familial hypercholesterolemia : the lipids or the genes,
Nutr Metab, 2011, 8(1), p. 23-34

30. MARDUEL Marie, CARRIÉ Alain, SASSOLAS Agnès, *et al*.
Molecular spectrum of autosomal dominant hypercholesterolemia in France,
Hum Mutat, 2010, 31(11), p. 1811-24

31. SOUTAR Anne K, NAOUMOVA Rossi P.
Mechanisms of disease : genetic causes of familial hypercholesterolemia,
Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2007, 4(4), p. 214-25

32. RADER Daliel J, COHEN Jonathan, HOBBS Helen H.
Monogenic hypercholesterolemia : new insights in pathogenesis and treatment,
J Clin Invest, 2003, 111(12), p. 1795-803

33. ABIFADEL M, RABÈS J-P, BOILEAU C, *et al*.
Après le récepteur des LDL et l'apolipoprotéine B, l'hypercholestérolémie familiale révèle son troisième protagoniste : PCSK9,
Ann Endocrinol, juin 2007, 68(2-3), p. 138-46

34. CATAPANO Alberico, REINER Zeljko, DE BACKER Guy, *et al*.
ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS).
Atherosclerosis, 2011, 217(1), p. 3-46.

35. CLIFTON Peter, COLQUHOUN David, HEWAT Claire.
Dietary intervention to lower serum cholesterol,
Aust Fam Physician, 2009, 38(6), p. 424-28

36. KATCHER Heather I, HILL Alison M, LANFORD Julie L.G, *et al*.
Lifestyle approaches and dietary strategies to lower LDL-cholesterol and triglycerides and raise HDL-cholesterol,
Endocrin Metab Clin, 2009, 38(1), p. 45-78

37. COHN Jeffrey S, KAMILIAlvin, WAT Elaine, *et al*.
Reduction in intestinal cholesterol absorption by various food components : mechanisms and implications,
Atheroscler Suppl, 2010, 11(1), p. 45-48

38. LENZ L. Thomas.
Therapeutic lifestyle changes and pharmaceutical care in the treatment of dylipidemias in adults,
J Am Pharm Assoc, 2005, 45(4), p. 492-99

39. LECERF Jean -Michel.
Lipides et santé,
Cah Nutr Diét, 2007, 42(1), p. 24-33

40. CARR Thimothy P, JESCH Elliott D.
Food components that reduce cholesterol absorption,
Adv Food Nutr Res, 2006, 51, p. 165-204

41. LECERF Jean-Michel, DE LORGERIL Michel.
Dietary cholesterol : from physiology to cardiovascular risk,
Brit J Nutr, jul 2011, 106(1), p. 6-14

42. CARON Michael E, WHITE C. Michael.
Evaluation of the antihyperlipidemic properties of dietary supplements,

Pharmacotherapy, 2001, 21(4), p. 481-87

43. HUANG Jingbo, FROHLICH Jiri, IGNASZEWSKI Andrew P.
The impact of dietary changes and dietary supplements on lipid profiles,
Can J Cardiol, jul-aug 2011, 27(4), p. 488-505

44. LAAKSONEN David E, NYYSSÖNEN Kristiina, NISKANEN Leo, *et al*.
Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids,
Arch Intern Med, jan 2005, 165(2), p. 193-99

45. DENG Ruitang.
Food and food supplements with hypocholesterolemic effects,
Recent Pat Food Nutr Agric, 2009, 1(1), p. 15-24

46. ORTEGA Rosa M, PALENCIA Ana, LOPEZ-SOBALER Ana M.
Improvement of cholesterol levels and reduction of cardivascular risk via the consumption of phytosterols,
Brit J Nutr, 2006, 96(suppl1), p. 89-93

47. LIN X, RACETTE SB, LEFEVRE M, *et al*.
The effects of phytosterol present in natural food matrices on cholesterol metabolism and LDL-cholesterol : a controlled feeding trial,
Eur J Clin Nutr, 2010, 64(12), p. 1481-87

48. NIJJAR Prabhjot S, BURKE Frances M, BLOESCH Annette, *et al*.
Role of dietary supplements in lowering LDL-cholesterol : a review,
J Clin Lipidol, 2010, 4(4), p. 248-58

49. DOGGRELL Sheila Anne.
Lowering LDL cholesterol with margarine containing plant stanol/sterol esters : is it still relevant in 2011?,
Complement Ther Med, 2011, 19(1), p. 37-46

50. FILIPATTOS T.D, MAKHAILIDIS D.P.
Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract,
Curr Pharm Design, 2009, 15(5), p. 490-516

51. KRAUSS Ronald M, BLANCHE Patricia J, RAWLINGS Robin S, *et al*.
Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia, Am J Clin Nutr, 2006, 83(5), p. 1025-31

52. LAST Allen R, WILSON Stephen A.
Low-carbohydrate diets,
Am Fam Physician, 2006 jun, 73(11), p. 1942-48

53. VOLEK Jeff S, SHARMAN Matthew J, FORSYTHE Cassandra E.
Modification of lipoprotein by very low-carbohydrate diets,
J Nutr, 2005 jun, 135(6), p. 1339-42

54. WESTMAN Eric C, YANCY William S.Jr., OLSEN Maren K, *et al*.
Effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet program compared to o low-fat diet on lipoprotein subclasses,
Int J Cardiol, 2006 jun, 110(2), p. 212-16

55. WESTMAN Eric C, FEINMAN Richard D, MAVROPOULOS John C, *et al*.
Low-carbohydrate nutrition and metabolism,
Am J Clin Nutr, 2007, 86(2), p. 276-84

56. SHIKANY James M, GOUDIE Anthony, OBERMAN Albert.

Comparison of a low-fat/low glycemic index diet to a low fat only diet in the treatment of adults with hypercholesterolemia,
Nutr Res, nov 2005, 25(11), p. 971-981.

57. WOOD Richard J, FERNANDEZ Maria Luz, SHARMAN Matthew J, *et al*.
Effects of a carbohydrate-restricted diet with and without supplemental soluble fiber on plasma low-density lipoprotein cholesterol and other clinical markers of cardiovascular risk, Metabolism, janvier 2007, 56(1), p. 58-67.

58. TAY Jeannie, BRINKWORTH Grant, NOAKES Mannie, *et al*.
Metabolic effects of weight loss on a very-low-carbohydrate diet compared with an isocaloric high-carbohydrate diet in abdominally obese subjects,
J Am Coll Cardiol, 2008, 51(1), p. 59-67.

59. THEUWISSEN Elke, MENSINK Ronald P.
Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease,
Physiol Behav, 2008, 94(2), p. 285-92

60. BROWN Lisa, ROSNER Bernard, WILLETT Walter W, *et al*.
Cholesterol-lowering effects of dietary fiber : a meta-analysis,
Am J Clin Nutr, 1999, 69(1), p. 30-42

61. REYNOLDS Kristi, CHIN Ashley, LEES Karen A, et al.
A meta-analysis of the effect of soy protein supplementation on serum lipid,
Am J Cardiol, 2006, 98(5), p. 633-40

62. SACKS Frank M, LICHENSTEIN Alice, VAN HORN Linda, *et al*.
Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health : an american heart association science advisory for professionals from the utrition committee,
Circulation, 2006, 113(7), p. 1034-44

63. TORRES Nimbe, TORRE-VILLALVAZO Ivan, TOVAR Armando R.
Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in diseases mediated by lipid disorders,
J Nutr Biochem, 2006, 17(6), p. 365-73

64. WEGGEMANS RM, TRAUTWEIN EA.
Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL-c concentrations in humans : a meta-analysis,
Eur J Clin Nutr, 2003, 57(8), p. 940-46

65. Avis AFSSA (agence française de sécurité sanitaire des aliments) relatif à l'effet des extraits protéiques de soja sur la cholestérolémie, avril 2010,
www.anses.fr/sites/default/files/documents/NUT2008sa0280.pdf

66. BECKER David J, GORDON Ram Y, HALBERT Steven C, e*t al*.
Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients,
Ann Intern Med, 2009, 150(12), p. 830-39

67. LIU Jianping, ZHANG Jing, SHI Yi, *et al*.
Chinese red yeast rice (Monascus purpureus) for primary hyperlipidemia : a meta-analysis of randomized controlled trial,
Chin Med, 2006, 1:4

68. LIN Yii-Lih, WANG Teng-Hsu, LEE Min-Hsiung, *et al*.
Biologically active components and nutraceuticals in the Monascus fermented rice : a review,
Appl Microbiol Biot, 2008, 77(5), p. 965-73

69. LIN Cheng-Chieh, LI Tsai-Chung, LAI Ming-May.
Efficacy and safety of Monascus purpureus.Went rice in subjects with hyperlipidemia,
Eur J Endocrinol, 2005, 153(5), p. 679-86

70. HEBER David, YIP Ian, ASHLEY Judith M, *et al*.
Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red yeast rice dietary supplements,
Am J Clin Nutr, 1999 fev, 69(2), p. 231-36

71. Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge : mises en garde de l'ANSM-Point d'information, février 2013,
http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Complements-alimentaires-a-base-de-levure-de-riz-rouge-mises-en-garde-de-l-ANSM-Point-d-information/(language)/fre-FR

72. RODRIGO Ramon, GUICHARD Cristian, CHARLES Roberto.
Clinical pharmacology and therapeutic use of antioxidant vitamins,
Fundam Clin Pharm, avr 2007, 21(2), p. 111-127

73. KALIORA A.C, DEDOUSSIS G.V.Z, SCHMIDT H.
Dietary antioxidants in preventing atherogenesis,
Atherosclerosis, 2006, 187(1), p. 1-17

74. RIMM Eric B, STAMPFER Meir J.
Antioxidants for vascular disease,
Med Clin N Am, jan 2000, 84(1), p. 239-49

75. PRYOR William A.
Vitamin E and heart disease : basic science to clinical intervention trials,
Free Radical Biol Med, jan 2000, 28(1), p. 141-64

76. Les espèces réactives oxygénées (ROS) et leur système de détoxification :
http://fr.wikipedia.org/wiki/Stress_oxydant.

77. DALLONGEVILLE Jean.
Vitamines et prévention de maladies cardiovasculaires : quelles preuves ?,
Cah Nutr Diét, 2009, 44(3), p. 225-229

78. MEYDANI Mohsen.
Vitamin E,
The Lancet, 1995 jan, 345(8943), p. 170-75

79. Structure de la vitamine E : http://fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine_E.

80. KONYA Csaba, FERDINANDY Peter.
Vitamin C : new roles of the old vitamin in cardiovascular systems,
Brit J Pharmacol, jan 2006, 147(2), p. 125-27

81. Structure de la vitamine C : http://fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine_C.

82. VISIOLI Francesco, RISO Patrizia, GRANDE Simona, *et al*.
Protective activity of tomato products on in vivo markers of lipid oxidation,
Eur J Nutr, 2003, 42(4), p. 201-206

83. SILASTE Marja-Leena, ALFTHAN Georg, ARO Antii, *et al*.
Tomato juice decreases LDL cholesterol levels and increases LDL resistance to oxidation, Brit J Nutr, dec 2007, 98(6), p. 1251-58

84. SCALBERT Augustin, JOHNSON Ian T, MIKE Saltmarsh.
Polyphenols : antioxidants and beyond,

Am J Clin Nutr, 2005, 81(1), p. 215S-217S.

85. SCALBERT Augustin, MANACH Claudine, MORAND Christine, *et al*.
Dietary polyphenols and the prevention of diseases,
Crit Rev Food Sci Nutr, 2005, 45(4), p. 287-306.

86. MANACH Claudine, MAZUR Andrzej, SCALBERT Augustin.
Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases,
Curr Opin Lipidol, 2005, 16(1), p. 77-84.

87. YOKOZAWA Takado, NAKAGAWA Takado, KITANI Kenichi.
Antioxidative activity of green tea polyphenol in cholesterol-fed rats,
J Agric Food Chem, 2002, 50(12), p. 3549-3552.

88. DAVALOS Alberto, FERNANDEZ-HERNANDO Carlos, CERRATO Francisca, *et al*.
Red grape juice polyphenols alter cholesterol homeostasis and increase LDL-receptor activity in human cells in vitro,
J Nutr, 2006, 136(7), p. 1766-1773.

89. RAMPRASATH VR, JONES PJH.
Anti-atherogenic effects of resveratrol,
Eur J Clin Nutr, 2010, 64(7), p. 660-68

90. BERROUGUI Hicham, GRENIER Guillaume, LOUED Soumaya, *et al*.
A new insight into resveratrol as an atheroprotective compound : Inhibition of lipid peroxidation and enhancement of cholesterol efflux,
Atherosclerosis, 2009, 207(2), p. 420-27

91. RAYMAN Margaret P, STRANGES Saverlo, GRIFFIN Bruce A, *et al*.
Effect of supplementation with high selenium yeast on plasma lipids,
Ann Intern Med, 2011, 154(10), p. 656-65

92. HININGER-FAVIER I, Le stress oxydant, www.iep-eu.com/img-user/Stress_oxydant.pdf

93. EDWARDS Karen, KWAW Isidore, MATUD Jose, *et al*.
Effect of pistachio nuts on serum lipid levels in patients with moderate hypercholesterolemia,
J Am Coll Nutr, 1999, 18(3), p. 229-32

94. SPILLER Gene A, JENKINS David A.J, BOSELLO Ottavio, *et al*.
Nuts and plasmas lipids : an almond-based diet lowers LDL-c while preserving HDL-c,
J Am Coll Nutr, 1998, 17(3), p. 285-90

95. KRIS-ETHERTON Penny M, YU-POTH Shaomei, SABATÉ Joan, *et al*.
Nuts and their bioactive constituents : effects on serum lipids and other factors that affect disease risk,
Am J Clin Nutr, 1999, 70(3), p. 504S-11S

96. VAN GAAL Luc F, MERTENS Ilse L, BALLAUX Dominique.
What is the relationship between risk factor reduction and degree of weight loss,
Eur Heart J Suppl, 2005, 7(suppl L), p. L21-L26

97. KOLOVOU Genovefa D, KOSTAKOU Peggy M, ANAGNOSTOPOULOU Katherine K.
Familial hypercholesterolemia and triglycerides metabolism,
Int J Cardiol, 2011, 147(3), p. 349-358

98. KODAMA Satoru, TANAKA Shiro, SAITO Kazumi, *et al*.

Effects of aerobic exercise training on serum levels of HDL-c : a meta analysis,
Arch Intern Med, 2007, 167(10), p. 999-1008

99. KRAUS William E, HOUMARD Joseph A, DUSCHA Brian D, *et al*.
Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins,
New Engl J Med, 2002, 347(19), p. 1483-92

100. DURSTINE J. Larry, GRANDJEAN Peter W, DAVIS Paul G, *et al.*
Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise : a quantitative analysis,
Sports Med, 2001, 31(15), p. 1033-62

101. SAIB Anis, SABBAH Laurent, PERDRIX Ludivine, *et al.*
Evaluation of the impact of the recent controversy over statins in France : the EVANS study.
Arch Cardiovasc Dis, 2013, vol 156(10), p. 511-516.

102. ANDRÉJAK Michel, GRAS Valérie, MASSY Ziad, *et al*.
Effets indésirables des statines,
Thérapie, jan-fev 2003, 58(1), p. 77-83

103. Répertoire des spécialités pharmaceutiques,
http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php

104. CHONG Pang H, SEEGER John D, FRANKLIN Cory.
Clinically relevance differences between the statins : implications for therapeutic selection, Am J Med, oct 2001, 111(5), p. 390-400

105. WILLIAMS David, FEELY John.
Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Drug Interactions with HMG-CoA Reductase Inhibitors, Clin Pharmacokinet, 2002, 41(5), p. 343-370

106. UCAR Memduh, MJÖRNDAL Tom, DAHLQVIST Rune.
HMGCoA Reductase inhibitors and myotoxicity,
Drug safety, 2000, 22(6), p. 441-457

107. Statines et prévention des risques cardiovasculaires, dossier CNHIM, fév 2005, XXVI, 1

108. NALBONE Gilles, BERNOT Denis, PEIRETTI Franck, *et al*.
Les statines en thérapeutique cardiovasculaire,
Médecine sciences , déc 2002, 18(12), p. 1257-65

109. SHITARA Yoshihisa, SUGIYAMA Yuichi.
Pharmacokinetic and pharmacodynamic alteration of HMGCoA reductase inhibitors : drug-drug interaction and interindividual difference in transporter and metabolic enzyme function,
Pharmacol Therapeut, 2006, 112(1), p. 71-105

110. BÉZIE Yvonnick, CATTAN Valérie.
Comparaison des différents statines : implications cliniques et choix thérapeutiques,
Médecine Thérapeutique Cardiologie, 2003, 1(1), p. 46-54

111. DURIEZ Patrick.
Mécanismes d'action des statines et des fibrates,
Thérapie, jan-fev 2003, 58(1), p. 5-14

112. HOU Runhua, GOLDBERG Anna Carol.
Lowering Low-Density Lipoprotein cholesterol : statins, ezetimibe, Bile Acid Sequestrants and combinations : comparative efficacy and safety,
Endocrin Metab Clin, 2009, 28(1), p. 79-97

113. DAVIDSON Michael H, TOTH Peter P.
Comparative effects of lipid-lowering therapies,
Prog Cardiovasc Dis, 2004, 47(2), p. 73-104

114. KWITEROVICH Peter O, Jr.
A review of lipid-modifying drugs used alone and in combination,
John Hopkins Advanced Studies in Medicine, 2005, 5(9), p. 475-91

115. FRUCHART Jean-Claude.
Statines et fibrates, 2000, collection pathologie science formation,
JohnLibbeyEurotext (ed), 149p

116. BECQUEMONT Laurent.
Interactions médicamenteuses et hyplipémiants,
Thérapie, jan-fev 2003, 58(1), p. 85-90

117. CORSINI Alberto, BELLOSTA Stefano, BAETTA Roberta, *et al*.
New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins,
Pharmacol Therapeut, 1999, 84(3), p. 413-428

118. MOROZOVA Svetlana, SUC-ROYER Isabelle, AUWERX Johan.
Modulateurs du métabolisme du cholestérol et avenir du traitement de l'athérosclérose, Médecine Sciences, 2004, 20(6-7), p. 685-90

119. DEGORTER Marianne, TIRONA Rommel, SCHWARTZ Ute, *et al.*
Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care.
Circ Cardiovasc Genet, 2012, vol 6(4), p. 400-408.

120. EVANS Marc, REES Alan.
Effects of HMGCoA reductase inhibitors on skeletal muscle,
Drug safety, 2002, 25(9), p. 649-663

121. DAVIDSON Michael H.
Safety profiles for the HMGCoA reductase inhibitors,
Drugs, 2001, 61(2), p. 197-206

122. ARMITAGE Jane.
The safety of statins in clinical practice,
The Lancet, 2007, 37(9601), p. 1781-90

123. Mise au point sur les risques musculaires des statines, juin 2002, recommandations de l'AFSSaPS,
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c6090fc66b0777de27e12faf285d4be4.pdf.

124. BAYS Harold.
Statin safety : an overview and assessment of the data-2005,
Am J Cardiol, 2006, 97(8), suppl1, p. S6-S26

125. SCHMITZ Gerd, LANGMANN Thomas.
Pharmacogenomics of cholesterol-lowering therapy,
Vascul Pharmacol, 2006, 44(2), p. 75-89

126. DESAGER Jean-Pierre, HORSMAN Y, VANDENPLAS C, *et al*.
Pharmacodynamic activity of lipoprotein lipase and hepatic lipase, and pharmacokinetic parameters measured in normolipidaemic subjects receiving ciprofibrate or micronised fenofibrate therapy for 23 days,
Atherosclerosis, 1996, 124(suppl), p. S65-73

127. CHAPMAN M. John, REDFERN Jan S, MCGOVERN Mark E, *et al*.
Niacin ahd fibrates in atherogenic dyslipidemia : pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk,
Pharmacol Therapeut, jun 2010, 126(3), p. 314-345

128. SCHOONJANS Kristina, STAELS Bart, AUWERX Johan.
The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation,
Biochim Biophys Acta, 1996, 1302(2), p. 93-109

129. TOMLINSON Brian, CHAN Paul, LAN Wei.
How well tolerated are lipid-lowering drugs?,
Drugs Aging, 2001, 18(9), p. 665-683

130. ALSHEIKH-ALI Alawi A, KUVIN Jeffrey T, KARAS Richard H.
Risk of adverse events with fibrates,
Am J Cardiol, 2004, 94(7), p. 935-938

131. DAVIDSON Michael H, ARMANI Annemarie, MCKENNEY James M, *et al*.
Safety considerations with fibrate therapy,
Am J Cardiol, 2007, 99(6), suppl1, p. S3-18

132. Structure de la cholestyramine : http://en.wikipedia.org/wiki/Cholestyramine.

133. BAYS Harold, RHYNE James, ABBY Stacey, *et al*.
Lipid-lowering effects of colesevelam Hcl in combination with ezetimibe,
Curr Med Res Opin, nov 2006, 22(11), p. 2192-99

134. INSULL William Jr.
Clinical utility of BAS in the treatment of dyslipidemia : a scientific reviews,
Southern Med J, 2006 mar, 99(3), p. 257-273

135. FARNIER Michel.
Nouveaux hypolipémiants : prospectives,
Thérapie, jan-fev 2003, 58(1), p. 97-105

136. THOMPSON Gilbert R, NAOUMOVA Rossitza P.
New prospects for lipid-lowering drugs,
Exp Opin Investig Drugs, 1998, 7(5), p. 715-27

137. EVANS Marc, ROBERTS Aled, REES Alan.
The future direction of cholesterol-lowering therapy,
Curr Opin Lipidol, 2002, 13(6) : p. 663-669

138. BONNET Fabrice.
Ezétimibe : mode d'action et intérêt de ce médicament dans le traitement de l'hypercholestérolémie,
La lettre du pharmacologue, 2008, 22(3), p. 83-86

139. YEE Laurie L, WRIGHT Eric A.
Pitavastatin calcium : clinical review of a new antihyperlipidemic medication,
Clin Ther, 2011, 33(8), p. 1023-42

140. Compte-rendu de la commission de la transparence de l'HAS sur la pitavastatine
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/compte_rendu_ct_du_8_juin_2011.pdf.

141. HUANG Lin-Zhang, ZHU Hai-Bo.
Novel LDL-oriented pharmacotherapeutical strategies,
Pharmacol Res, avril 2012, 65(4), p. 402-410

142. GOLDBERG Anne Carol.
Novel therapies and new targets of treatment for familial hypercholesterolemia,
J Clin Lipidol, oct 2010, 4, p. 350-356

143. ROZMAN Damjana, MONOSTORY Katalin.
Perspectives of the non-statin hypolipidemic agents,
Pharmacol Therapeut, 2010, 127(1), p. 19-40

144. JOY Tisha R.
Novel HDL-based therapeutic agents,
Pharmacol Therapeut, juil 2012, 135(1), p. 18-30

145. STEIN Evan A.
Other therapies for reducing LDL-cholesterol : medications in development,
Endocrin Metab Clin, 2009, 38(1), p. 99-119

146. TOTH Peter P.
Antisense therapy and emerging application for the management of dyslipidemia,
J Clin Lipidol, nov-dec 2011, 5(6), p. 441-9

147. CUCHEL Marina, BLOEDON LeAnne T, SZAPARY Philippe O, *et al*.
Inhibition of Microsomal Triglycerides Transfer Protein in familial
hypercholesterolemia, New Engl J Med, jun 2007, 356(2), p.148-156

148. HEMPHILL Linda C.
Familial hypercholesterolemia : current treatment opinions and patient selection for
low-density lipoprotein apheresis,
J Clin Lipidol, 2010, 4(5), p. 346-49

149. HUDGINS Lisa Cooper, GORDON Bruce R, PARKER Thomas S, *et al*.
LDL apheresis : an effective and safe treatment for refractory hypercholesterolemia,
Cardiovasc Drug Rev, 2002, 20(4), p. 271-80

150. THOMPSON Gilbert R.
LDL apheresis,
Atherosclerosis, 2003, 167(1), p. 1-13

151. TSUYUKIi Ross T, JOHNSON Jeffrey A, TEO Koon K, *et al*.
A randomized trial of the effect of community pharmacists intervention on cholesterol
risk management (SCRIP),
Arch Intern Med, 2002, 162(10), p. 1149-55

152. TSUYUKI Ross T, OLSON Kari L, DUBYK Alexander M, *et al*.
Effect of community pharmacists intervention on cholesterol levels in patients at high
risk of cardiovascular events : the second study of cardiovascular risk intervention by
pharmacists (SCRIP-plus),
Am J Med, jan 2004, 116(2), p. 130-33

153. FILIPPI Alessandro, TEDESCHI Luca, PARETTI Damiano, *et al*.
Lifestyle counselling in primary care : long-term effects on cholesterol level,
Eur J Gen Pract, 2009, 15(3), p. 136-40

154. MCKENNEY James M, BRADBERRY J. Chris, TALBERT Robert L, *et al*.
National survey of pharmacists about coronary heart disease, hypercholesterolemia,
nonprescription statin therapy, and pharmacists'services,
J Am Pharm Assoc, 2004, 44(5), p. 562-8

155. FAULKNER Michele A, WADIBIA E. Chuma, LUCAS B. Daniel, *et al*.
Impact of pharmacy counseling on compliance and effectiveness of combination lipid-

lowering therapy in patients undergoing coronary artery revascularization : a randomized controlled trial,
Pharmacotherapy, 2000, 20(40), p. 410-16

156. POWERS Elizabeth, SAULTZ John, HAMILTON Andrew.
Which lifestyle interventions effectively lower LDL cholesterol?,
J Fam Practice, 2007, 56(6), p. 483-85

157. MASSY Ziad, BRAZIER Michel, HOUSIEAUX Eric, *et al*.
Le cholestérol, 2006, collection le suivi du patient à l'officine, édition groupe Liaisons : le Moniteur des pharmacies et des laboratoires, 135p.

SARAZIN Pauline

Les hypercholestérolémies et leur prise en charge.

Th.D.Pharm., Rouen, 2014, 141p.

RESUME

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans les pays développés. Elles sont pour beaucoup dues à l'athérosclérose, un processus qui résulte du développement de plaques d'athérome et qui est largement favorisé par des facteurs de risque tels que l'hypercholestérolémie. On distingue l'hypercholestérolémie familiale, qui est un trouble héréditaire monogénique, et l'hypercholestérolémie multifactorielle, fortement liée à des facteurs environnementaux. Nous avons répertorié comment les règles hygiéno-diététiques et les traitements médicamenteux permettent de minimiser les risques d'origine environnementale et de normaliser les paramètres lipidiques. Le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé, a un rôle important à jouer dans la prise en charge des patients hypercholestérolémiques.

MOTS-CLES : cholestérol – athérosclérose – hypercholestérolémie – prise en charge – traitement – rôle du pharmacien.

JURY

Président : BONNET Jean-Jacques, directeur de thèse, Professeur

Membres : DUBUS Isabelle, Professeur

DECEUNINCK Nelly, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 11 mars 2014