



L' hypercholestérolémie familiale et sa prise en charge

Emmanuelle Michaux

► To cite this version:

Emmanuelle Michaux. L' hypercholestérolémie familiale et sa prise en charge. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01927864

HAL Id: dumas-01927864

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01927864>

Submitted on 20 Nov 2018

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 NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2018

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 2018

par

MICHAUX Emmanuelle

Née le 19 mars 1992 à Rouen

***L'hypercholestérolémie familiale
et sa prise en charge***

Président du jury : *DUBUS Isabelle, Professeur*

Membres du jury : *DOURMAP Nathalie, Maître de conférences*

RIFFAULT Marie-Pierre, Docteur en Pharmacie

Remerciements

A ma **présidente et directrice de thèse**, Madame **Isabelle Dubus**, pour m'avoir confié ce travail et m'avoir fait confiance ; pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger et de présider cette thèse. Je tiens également à vous remercier pour m'avoir encadré tout au long de cette thèse. Merci pour votre disponibilité, pour vos conseils et pour le temps que vous m'avez consacré. Veuillez croire à ma profonde reconnaissance et mon profond respect.

A mes **juges**,

Madame **Nathalie Dourmap**, vous qui avez fait partie de mon jury de fin de stage. Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse, soyez assurée de ma profonde gratitude.

Madame **Marie-Pierre Riffault**, tu me fais l'honneur et la joie de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ta générosité et ta bienveillance à mon égard.

A mes **parents**, pour m'avoir donné l'opportunité de suivre ces études dans les meilleures conditions, je serai à jamais reconnaissante de tout ce que vous avez fait pour moi. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez apporté.

A **Mathieu**, pour avoir toujours cru en moi, pour avoir supporté mon stress, pour m'avoir rassurée au quotidien, et avoir partagé mes moments de doute, d'inquiétude mais aussi de réussite. Je t'aime plus que tout.

A ma sœur, **Estelle**, pour ton soutien et pour tous ces fous rires partagés !

A mes **grands-parents**, pour cette relation si particulière qui nous lie, j'espère vous rendre fiers chaque jour qui passe.

A **Stéphane** et à **toute l'équipe de la pharmacie Thiebault**, avec qui j'ai partagé ma dernière année d'étude et mes premières expériences de Pharmacienne. C'est un plaisir de travailler avec vous au quotidien.

A mes **amis** pour leur soutien et leurs encouragements :

A mes amies et compagnons de route de pharma, **Aurélie, Juliette et Mélanie** pour tous les moments partagés ensemble et ceux à venir !

A **Clément**, pour cette amitié si importante à mes yeux, merci pour ton soutien depuis notre PH1.

A mes **beaux-parents**, merci pour votre accueil à bras ouverts, pour tous les bons moments passés ensemble, et ceux qui viendront.

A l'ensemble des **membres de la pharmacie Drain** de Fleury sur Andelle pour m'avoir donné la vocation pour ce métier.

A l'ensemble des **membres de la pharmacie de Pont saint Pierre** pour l'expérience que vous avez su m'apporter.

Et à tous ceux que j'aurais pu oublier, **MERCI !**

« 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. »

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

ASSESEURS :

Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (détachement)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (sumombre)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>sumombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>sumombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>sumombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtizia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémie BELLIE (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdelhamid CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sakine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Anne-Sophie CHAMPY	Pharmacognosie
M. Jonathan HEDOUIN	Chimie Organique
Mme Barbara LAMY-PELLETER	Pharmacie Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG)	UFR	Médecine générale
-----------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG)	UFR	Médecine générale
------------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale
Mme Marianne LAINE	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR	Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	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

SJ - Saint Julien Rouen

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 MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	20
LISTE DES FIGURES.....	23
Introduction	24
PARTIE I : L’HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE.....	25
1. Rappels métaboliques	25
1.1. Le Cholestérol	25
1.1.1. Structure et propriétés du cholestérol	25
1.1.2. Rôles du cholestérol.....	26
1.1.3. Biosynthèse endogène du cholestérol	26
1.1.3.1. Synthèse du mévalonate	27
1.1.3.2. Conversion du mévalonate	28
1.1.3.3. Synthèse du squalène	29
1.1.3.4. Conversion du squalène en cholestérol	30
1.1.3.5. Régulation de la biosynthèse du cholestérol	30
1.1.4. Origine exogène et absorption intestinale du cholestérol	33
1.2. Les lipoprotéines	33
1.2.1. Structure générale	33
1.2.2. Classes de lipoprotéines	34
1.2.3. Lipoprotéine (a)	37
1.3. Anomalies du métabolisme du cholestérol : l’athérosclérose	39
1.3.1. Mécanisme de l’athérogénèse.....	40
1.3.2. Anatomopathologie	41
1.3.2.1. Stade précoce : la strie lipidique.....	42

1.3.2.2. La lésion fibrino-lipidique	43
1.3.2.3. La lésion compliquée	44
1.3.2.4. Evolution naturelle de la plaque d'athérosclérose	44
2. Dépistage de l'hypercholestérolémie en pratique courante	46
2.1. Méthodes de dépistage	46
2.1.1. Par prélèvement sanguin	46
2.1.2. Par autotests	46
2.1.2.1. Définition	46
2.1.2.2. Etat des lieux	47
2.1.2.3. Avantages des autotests	48
2.1.2.4. Inconvénients des autotests	48
2.1.2.5. Comment fonctionnent les autotests ?	49
2.1.2.6. Conclusion sur les autotests	50
2.2. Normes	50
2.3. Classification des dyslipidémies	52
2.4. Diagnostics différentiels	54
2.5. Facteurs de risque cardiovasculaires	55
2.6. Evaluation du risque cardiovasculaire	57
3. L'Hypercholestérolémie Familiale	60
3.1. Description	60
3.2. Diagnostic	63
3.3. Prévalence	66
3.4. Génétique	66

PARTIE II : PRISE EN CHARGE DU PATIENT ATTEINT D'HF.....	73
1. Prise en charge hygiéno-diététique.....	73
1.1. Conseils diététiques.....	74
1.1.1. Les acides gras.....	74
1.1.1.1. Nomenclature.....	74
1.1.1.2. Acides gras mono et poly-insaturés.....	75
1.1.1.3. Acides gras saturés.....	76
1.1.1.4. Acides gras <i>trans</i>	77
1.1.2. Les fibres.....	77
1.1.3. Les stérols végétaux.....	79
1.1.3.4. Chez les enfants.....	82
1.1.3.5. Chez les femmes enceintes.....	82
1.1.4. Soja.....	84
1.1.5. Cholestérol alimentaire.....	84
1.1.6. Alliacées.....	86
1.1.7. Alcool.....	86
1.1.8. Sel.....	87
1.1.9. Le régime méditerranéen.....	88
1.2. Tabac.....	90
1.3. Activité physique.....	90
2. Prise en charge médicamenteuse.....	91
2.1. Absorbeur ou synthétiseur ?.....	91
2.2. Stratégie de prise en charge d'après la HAS.....	92
2.3. Statines.....	95
2.3.1. Molécules.....	95

2.3.2. Mécanisme d'action et effets attendus	97
2.3.3. Effets indésirables et conduite à tenir.....	98
2.3.4. Interactions	101
2.3.5. Contre-indications	103
2.3.5.1. Pour l'ensemble des statines.....	103
2.3.5.2. Spécifiques	103
2.3.6. Etudes	104
2.4. Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol	105
2.4.1. Ezetimibe.....	105
2.4.2. Mécanisme d'action.....	106
2.4.3. Effets indésirables et surveillance du traitement	107
2.4.4. Interactions	107
2.4.5. Contre-indications	108
2.4.6. Etudes	108
2.5. Résine chélatrice des acides biliaires.....	109
2.5.1. Colestyramine.....	109
2.5.2. Mécanisme d'action.....	109
2.5.3. Effets indésirables	111
2.5.4. Interactions	112
2.5.5. Contre-indications	112
2.5.6. Mode d'administration	112
2.5.7. Etudes	113
2.6. Prise en charge des enfants.....	113
2.7. Prise en charge de la femme en âge de procréer.....	115
2.8. LDL aphérèse	116

2.9. Inhibiteurs de la PCSK9	118
2.9.1. Mécanisme d'action.....	119
2.9.2. Mode d'administration	120
2.9.3. Interactions	120
2.9.4. Evolocumab - REPATHA®	121
2.9.4.1. Indications	121
2.9.4.2. Posologie	121
2.9.4.3. Interactions	122
2.9.4.4. Effets indésirables.....	122
2.9.4.5. Conditions de prescription et de délivrance	122
2.9.4.6. Etudes	123
2.9.5. Alirocumab – PRALUENT®	125
2.9.5.1. Indications	125
2.9.5.2. Posologie	126
2.9.5.3. Interactions	126
2.9.5.4. Effets indésirables.....	127
2.9.5.5. Conditions de prescription et de délivrance	127
2.9.5.6. Etudes et avis des autorités.....	127
3. Levure de riz rouge.....	129
3.1. Présentation	129
3.2. Effets indésirables.....	130
3.3. Recommandations	131
Conclusion.....	132
Bibliographie.....	134

LISTE DES ABREVIATIONS

ABCG5/8 : ATP-binding cassette transporters G5 et G8

Apo : Apolipoprotéine

APOB : Apolipoprotéine B

ACAT : Acyl-CoA-cholestérol-Acyl-Transférase

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AG : Acide Gras

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Adénosine Monophosphate Cyclique

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de du travail

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ASC : Aire Sous la Courbe

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti Vitamine K

b-FGF : basic Fibroblast Growth Factor

Chylo : Chylomicrons

CI : Contre-indication

Cl Créat : Clairance de la Créatinine

CMV : CytoMégaloVirus

CoQ10 : Coenzyme Q10

CPK : Créatine PhosphoKinase

CT : Cholestérol Total

CYP : Cytochrome P450

CV : Cardiovasculaire

Da : Dalton

DHA : Acide DocosaHexaénoïque

DLCN : Dutch Lipid Clinic Network

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

EAL : Exploration d'une Anomalie Lipidique

EAS : Société Européenne de l'Athérosclérose

EIM : Epaisseur Intima-Médiale

ESC : Société Européenne de la Cardiologie

EPA : Acide EicosaPentaénoïque

FIT : Fiche d'Information Thérapeutique

FDR : Facteur De Risque

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : High Density Lipoprotein

HF : Hypercholestérolémie Familiale

HFHe : Hypercholestérolémie Familiale de type hétérozygote

HFHo : Hypercholestérolémie Familiale de type homozygote

HTA : Hyper Tension Artérielle

HMG-CoA : β -Hydroxy- β -MéthylGlutaryl-CoA

ICAM : InterCellular Adhésion Molecule

IDL : Intermediate Density Lipoprotein

IDM : Infarctus Du Myocarde

IL : InterLeukine

INR : International Normalized Ratio

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LA : LDL-Aphérèse

LCAT : Lécithine Cholestérol Acyl Transférase

LDL : Low Density Lipoprotein

LDLc : LDL-cholestérol

LDLR/LDLr : LDL-récepteur

LDLRAP1 : Protéine Adaptatrice du Récepteur des LDL 1

Lp (a) : Lipoprotéine (a)
LPL : LipoProtéine Lipase
LRR : Levure de Riz Rouge
MG : Matière Grasse
NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide PHosphate
NCP₁L₁ : Niemann-Pick C1 Like 1 Protein
NFSA : Nouvelle Société Francophone du Diabète
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA : Pression Artérielle
PCSK9 : Proprotéine Convertase Subtilisine / Kexine de type 9
PDGF : Platelet Derived Growth Factor
PREDIMED : PREvention con DIeta MEDiaterranea
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RCV : Risque Cardiovasculaire
SCA : Syndrome Coronaire Aigu
SCORE : Sysrematic Coronary Risk Estimation
SFD : Société Francophone du Diabète
SFE : Société Française d'Endocrinologie
SMR : Service Médical Rendu
TNF : Facteur de Nécrose Tumorale
TG : Triglycérides
TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique
VCAM : Vascular Cell Adhésion Molécule
VLDL : Very Low Density Lipoprotein

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Formule développée du cholestérol
- Figure 2 : Synthèse du mévalonate
- Figure 3 : Conversion du mévalonate
- Figure 4 : Synthèse du squalène
- Figure 5 : Régulation à court terme
- Figure 6 : Régulation à long terme
- Figure 7 : Schéma d'une lipoprotéine
- Figure 8 : Composition des lipoprotéines
- Figure 9 : Formation d'une plaque d'athérosclérose
- Figure 10 : Table de SCORE
- Figure 11 : Arc cornéen
- Figure 12 : Xanthélasma
- Figure 13 : Xanthomes cutanés
- Figure 14 : Exemple de transmission autosomique dominante
- Figure 15 : Conséquence de la mutation du gène LDLR
- Figure 16 : Conséquence de la mutation du gène apo B
- Figure 17 : Conséquence de la mutation du gène PCSK9
- Figure 18 : Schémas d'acide gras
- Figure 19 : Structure des stérols et stanols
- Figure 20 : Intensité des statines en termes de réduction de la concentration de LDLc, en fonction de leur posologie
- Figure 21 : Formule de l'Ezetimibe
- Figure 22 : Formule de la colestyramine

Introduction

L'Hypercholestérolémie Familiale (HF) est une dyslipidémie caractérisée par une élévation du taux de cholestérol, plus précisément du LDL-cholestérol (LDLc) aussi appelé « mauvais cholestérol ». Ce cholestérol possède un fort pouvoir athérogène, en s'accumulant il va favoriser la formation de dépôts capables d'obstruer la lumière des artères. Ces dépôts sont appelés plaques d'athérome. Celles-ci en se développant seront à l'origine, sans prise en charge adaptée, de complications cardiovasculaires souvent précoces (infarctus du myocarde, angor, mort subite précoce...). Les personnes atteintes d'HF sont donc considérées comme à haut risque cardiovasculaire. En effet l'exposition précoce à des taux anormalement élevés de LDLc peut engendrer le développement et la progression de l'athérosclérose et entraîner des complications cardiovasculaires prématurées.

L'HF est une maladie génétique, elle peut être transmise sous la forme hétérozygote : cette forme touche environ une personne sur 250 dans le monde ou sous la forme homozygote qui elle est plus rare puisqu'elle n'affecte qu'une personne sur un million mais sa forme est plus sévère. Cette maladie va progressivement entraîner de graves complications cardiovasculaires, le plus souvent avant 30 ans pour la forme homozygote et vers l'âge de 50 ans pour la forme hétérozygote. Cette maladie représente donc un véritable problème de santé publique.

Par conséquent les membres des familles qui se savent touchés par une HF doivent appliquer au quotidien des règles hygiéno-diététiques (activité physique, régime, ...) en plus de prendre un traitement adapté.

La découverte de nouvelles mutations et de cibles thérapeutiques permet actuellement d'élargir l'offre.

PARTIE I : L'HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE

1. Rappels métaboliques

1.1. Le Cholestérol (Massy et *al.*, 2007) (Meyer-Rogge et *al.*, 2012) (Feltgen, 1994)

Il tire son nom du grec ancien chole- (bile) et de stereos (solide). Il fut découvert vers 1758 par François Poulletier de La Salle sous forme solide dans les calculs biliaires.

1.1.1. Structure et propriétés du cholestérol

Sa formule brute est $C_{27}H_{45}OH$. Sa formule développée est présentée sur la figure 1 suivante.

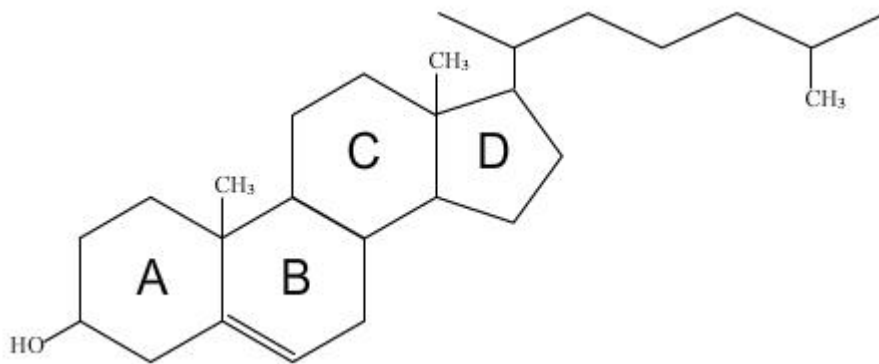


Figure 1 : Formule développée du cholestérol (Camus, 2018)

C'est un dérivé lipidique appartenant à la famille des stérols. Il correspond à une molécule composée de quatre cycles carbonés, cet ensemble étant appelé noyau cyclopentano-perhydro-phénanthrénique. Il possède également un groupement hydroxyle sur le carbone 3 qui constitue la partie hydrophile ce qui lui donne son caractère amphiphile. Ce groupement peut être estérifié par un acide gras, ce qui rend alors la molécule totalement insoluble dans l'eau. Ceci est accompli dans le Réticulum Endoplasmique grâce à l'Acyl-CoA Cholestérol AcylTransférase (ACAT) et hors de la cellule dans le sang, grâce à la Lécithine Cholestérol AcylTransférase (LCAT). L'ester de cholestérol est la forme, sous laquelle, le cholestérol est présent dans la plupart des tissus.

Le cholestérol présent dans l'organisme provient d'un apport exogène provenant de l'alimentation et d'un apport endogène c'est-à-dire synthétisé directement par l'organisme principalement au niveau hépatique. La biosynthèse représente environ 80 % du cholestérol total contre 20 % pour l'alimentation.

1.1.2. Rôles du cholestérol (Lehmann-Che, 2012)

Le cholestérol est indispensable à nos cellules puisqu'il possède deux rôles essentiels.

- Comme élément structural : il entre dans la composition des membranes cellulaires pour contribuer à leur fluidité et leur bon fonctionnement mais aussi dans la couche externe des lipoprotéines plasmatiques (qui permettent le transport des lipides dans le plasma).
- Et comme précurseur de composés biologiques : c'est un précurseur de la vitamine D3 appelée cholécalciférol. Sa synthèse se fait au niveau de la peau grâce à l'action des UV donc le cholestérol contribue au maintien de l'intégrité du squelette. C'est également un précurseur indispensable pour la biosynthèse des hormones stéroïdes (œstradiol et testostérone) ainsi que des corticostéroïdes (cortisone, cortisol et aldostérone) et des composants de la bile que sont les acides biliaires. Ceux-ci sont indispensables à l'absorption intestinale des vitamines liposolubles.

1.1.3. Biosynthèse endogène du cholestérol (Massy et *al.*, 2007) (Lehmann-Che, 2012) (Raisonner, 2003) (Sablonnier, 2006) (Ballantyne, 2014)

Toutes les cellules nucléées sont équipées enzymatiquement pour synthétiser le cholestérol, cependant ce sont le foie et l'intestin qui contribuent de façon quantitative au cholestérol circulant.

La synthèse endogène couvre environ les 4/5 de nos besoins puisqu'elle permet de produire environ 800 mg de cholestérol par jour alors que le cholestérol apporté par l'alimentation est d'environ 200 mg par jour.

La synthèse s'effectue dans le cytoplasme des cellules.

L'acétate est le précurseur de la synthèse du cholestérol. On le retrouve sous forme activée : l'acétyl CoA. Tous les atomes de carbone du cholestérol sont issus de l'acétate qui provient essentiellement de l'acétyl CoA du métabolisme glucidique. Les acides gras à chaîne courte (C8), les corps cétoniques et la leucine sont aussi des substrats pour la synthèse du cholestérol.

1.1.3.1. Synthèse du mévalonate (Meyer-Rogge, 2012)

La première phase de la synthèse conduit au mévalonate à partir de l'acétyl CoA comme illustré sur la figure 2.

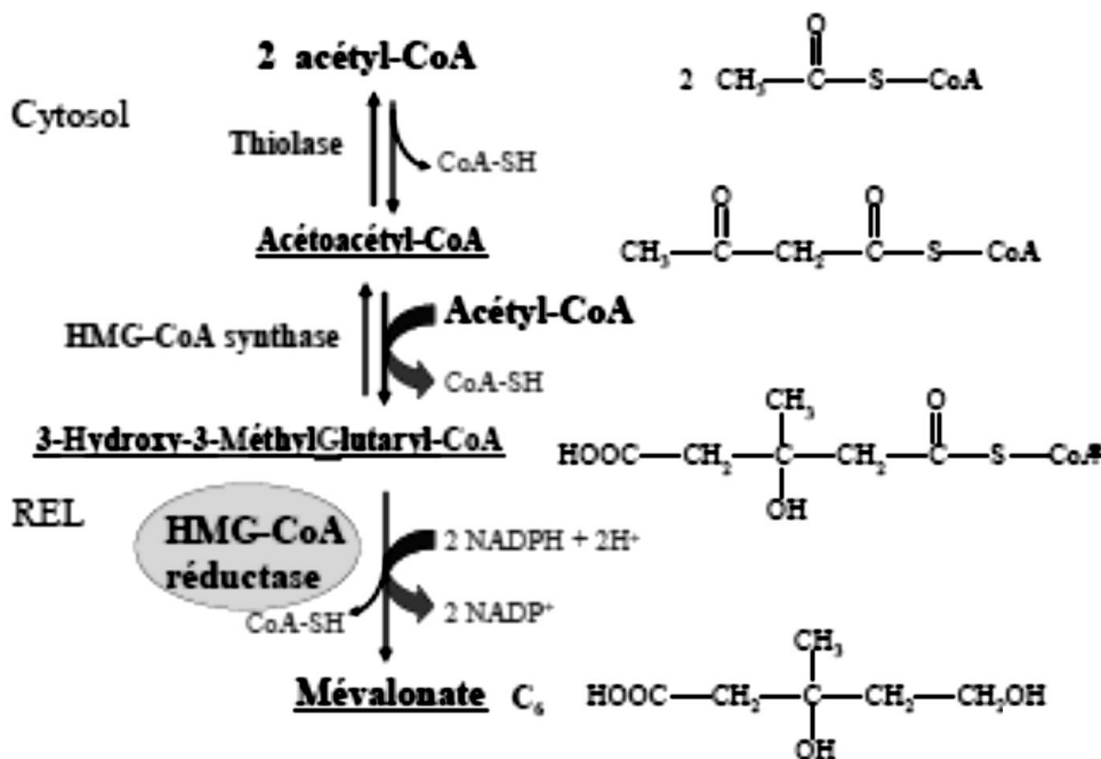


Figure 2 : Synthèse du mévalonate (Lehmann-Che, 2012)

La synthèse du cholestérol débute dans le cytosol par la condensation en acétoacetyl-CoA de deux molécules d'acétyl-CoA. Le β -Hydroxy- β -MéthylGlutaryl-CoA (HMG-CoA) se forme après addition d'un autre acétyl-CoA.

L'étape d'engagement est la réduction de l'HMG-CoA en mévalonate par l'HMG-CoA réductase. L'HMG-CoA réductase est l'enzyme-clé de la régulation de la biosynthèse du cholestérol. Il s'agit de l'étape limitante de la synthèse du cholestérol.

1.1.3.2. Conversion du mévalonate

Le mévalonate va permettre d'obtenir deux unités isopréniques activées comme illustré sur la figure 3.

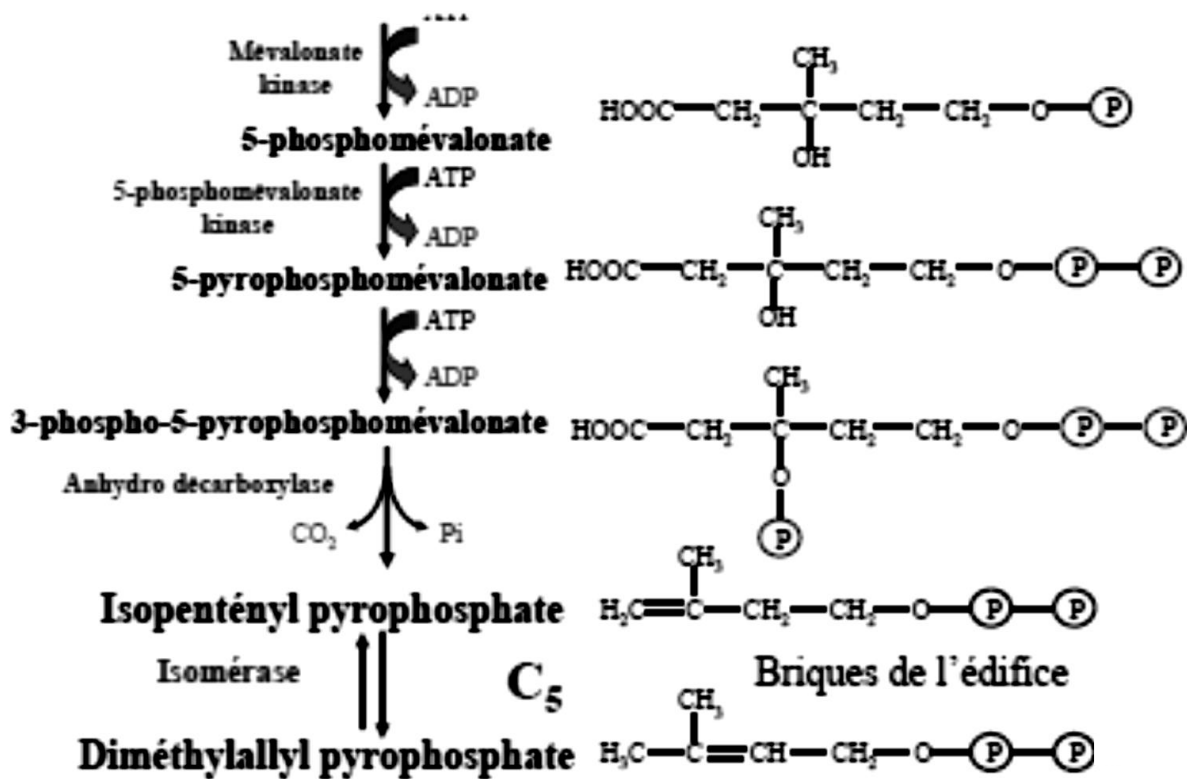


Figure 3 : Conversion du mévalonate (Lehmann-Che, 2012)

Une triple phosphorylation du mévalonate va donner le 3-phospho-5-pyrophosphomévalonate.

Puis une décarboxylation de celui-ci donnera l'Isopentényl-pyrophosphate, s'en suivra une isomérisation en Diméthylallyl-pyrophosphate.

On peut souligner la position intelligente de l'HMG-CoA réductase qui agit avant la consommation d'énergie.

1.1.3.3. Synthèse du squalène

La synthèse en plusieurs étapes du noyau stérol débute à partir d'unités isoprène comme illustré sur la figure 4.

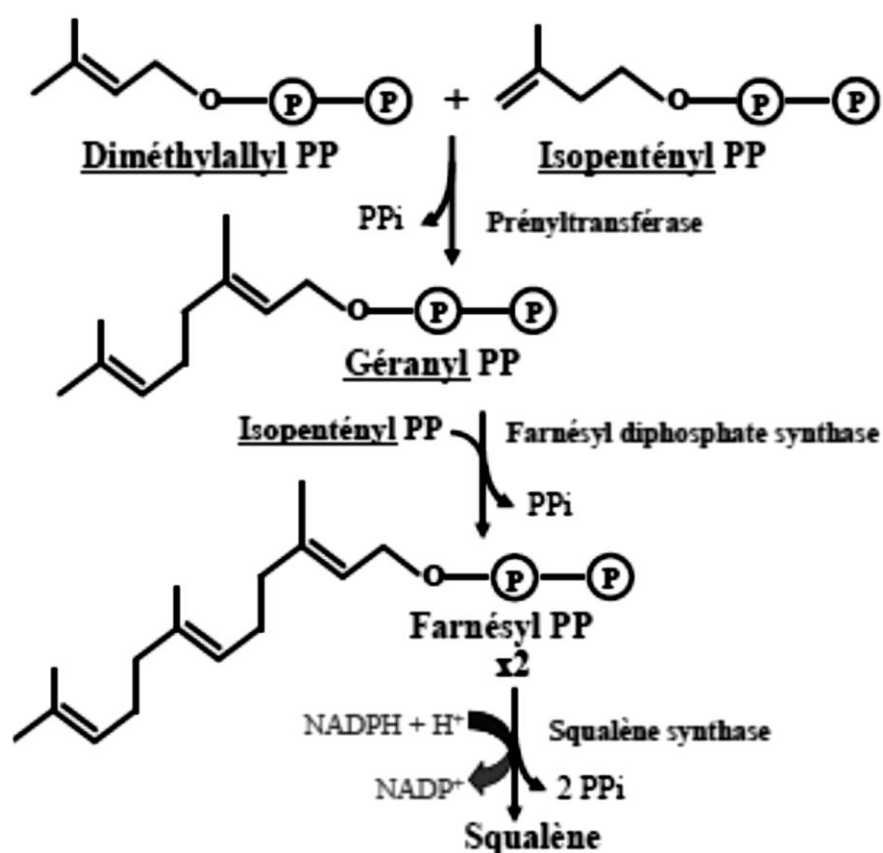


Figure 4 : Synthèse du squalène (Lehmann-Che, 2012)

L'Isopentényl-pyrophosphate s'isomérise partiellement en Diméthylallyl-pyrophosphate. Ces deux isoprènes activés s'associent pour constituer du Géranyl-pyrophosphate.

Le Géranyl-pyrophosphate va se condenser avec l'Isopenthyl-pyrophosphate pour donner le Farnésyl-pyrophosphate. Les étapes ultérieures auront lieu dans le réticulum endoplasmique lisse.

Deux Farnésyl-pyrophosphate vont donner le Squalène.

A partir de ce dernier débute la synthèse des stérols (cholestanol, vitamine D et cholestérol).

1.1.3.4. Conversion du squalène en cholestérol

Le squalène va être activé par une mono-oxygénase. Celle-ci oxyde la double liaison à une des extrémités du squalène (époxydation) puis le noyau se cyclise de façon intramoléculaire pour donner le lanostérol (premier stérol), puis enfin le cholestérol par des réactions de déméthylation, d'oxydation et de réduction impliquant du NADPH modifiant le nombre et la position des doubles liaisons. *In fine*, on en trouve plus qu'une entre C5 et C6.

Le 7-deshydrocholestérol est le dernier métabolite de la voie avant le cholestérol.

Le cholestérol synthétisé au niveau hépatique sera utilisé *in situ*. Il sera, par exemple, transformé en acides biliaires ou exporté vers les cellules périphériques utilisatrices.

1.1.3.5. Régulation de la biosynthèse du cholestérol

La synthèse du cholestérol est énergiquement coûteuse et l'excès de cholestérol dans le sang est à l'origine de dépôts de cholestérol dans la paroi des artères, d'où la nécessité d'une régulation de la cholestérolémie.

Elle permet de ne produire que le complément nécessaire au cholestérol d'origine exogène. Elle se fait principalement sur l'activité de l'HMG-CoA réductase qui est l'enzyme-clé qui régule la synthèse endogène du cholestérol. La diminution de son activité cellulaire par rétrocontrôle négatif permet de réduire la synthèse du cholestérol endogène.

A court terme dans le foie, l'HMG-CoA réductase subit deux types de régulation :

- Allostérique : le mévalonate, premier produit de la réaction, et le cholestérol, produit final de la voie, agissent en réprimant la transcription du gène de la réductase. Au contraire une hypocholestérolémie va activer la HMG-CoA réductase.
- Interconversion : l'insuline et le glucagon agissent par phosphorylation médiée par l'AMP cyclique.
 - Le glucagon (ainsi que les catécholamines et corticostéroïdes) via une protéine kinase AMP cyclique dépendante, active un inhibiteur de phosphatase, pour obtenir une forme phosphorylée inactive ce qui inhibe la réaction. Ainsi le glucagon, en favorisant la formation de la forme inactive de la HMG-CoA réductase, diminue la vitesse de synthèse du cholestérol.
 - L'insuline (ainsi que les hormones thyroïdiennes) active la phosphatase pour obtenir une forme déphosphorylée active ce qui active la réaction. C'est un système très rapide, l'activité de la réductase s'élève en période post prandiale et diminue en période de jeûne.

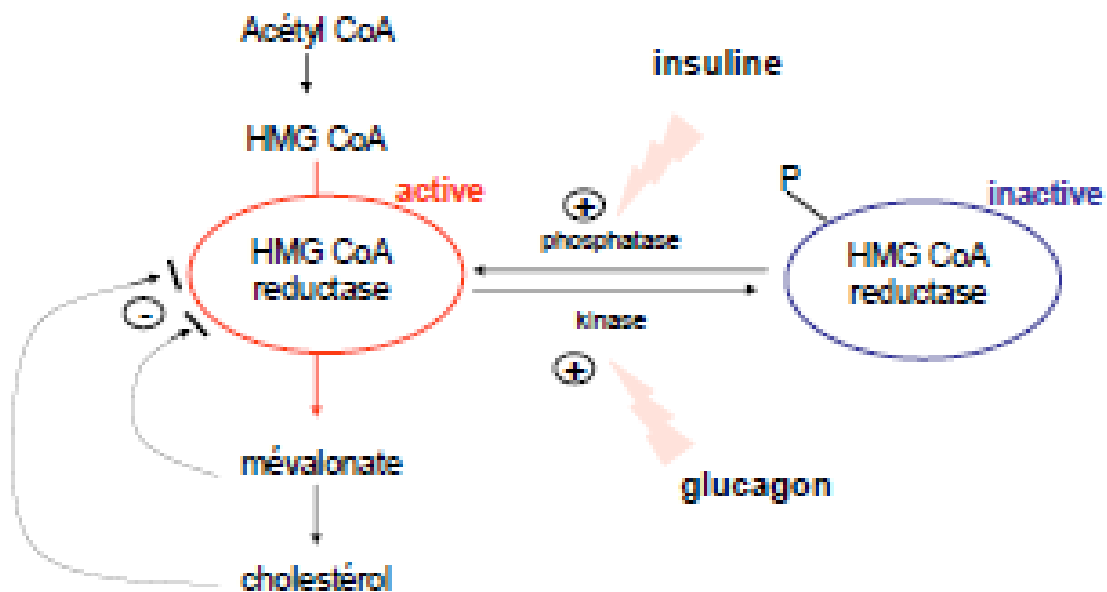


Figure 5 : Régulation à court terme (Lehmann-Che, 2012)

A long terme dans les tissus périphériques, quand la concentration cellulaire en cholestérol augmente, l'action se fait au niveau transcriptionnel, sur les gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol. L'augmentation du cholestérol intracellulaire entraîne une :

- Diminution de l'expression de l'HMG-CoA réductase ce qui ralentit la synthèse du cholestérol,
- Diminution de l'expression du récepteur aux lipoprotéines de basse densité (LDL) ce qui diminue la captation du cholestérol à partir du sang circulant,
- Augmentation de l'expression de l'Acyl-CoA-cholestérol-Acyl-Transférase (ACAT) afin de constituer des réserves par estérification ce qui accélère l'estérification du cholestérol donc son stockage.

Il y a donc diminution de la synthèse et de la capture du cholestérol et constitution de réserves sous forme d'ester de cholestérol.

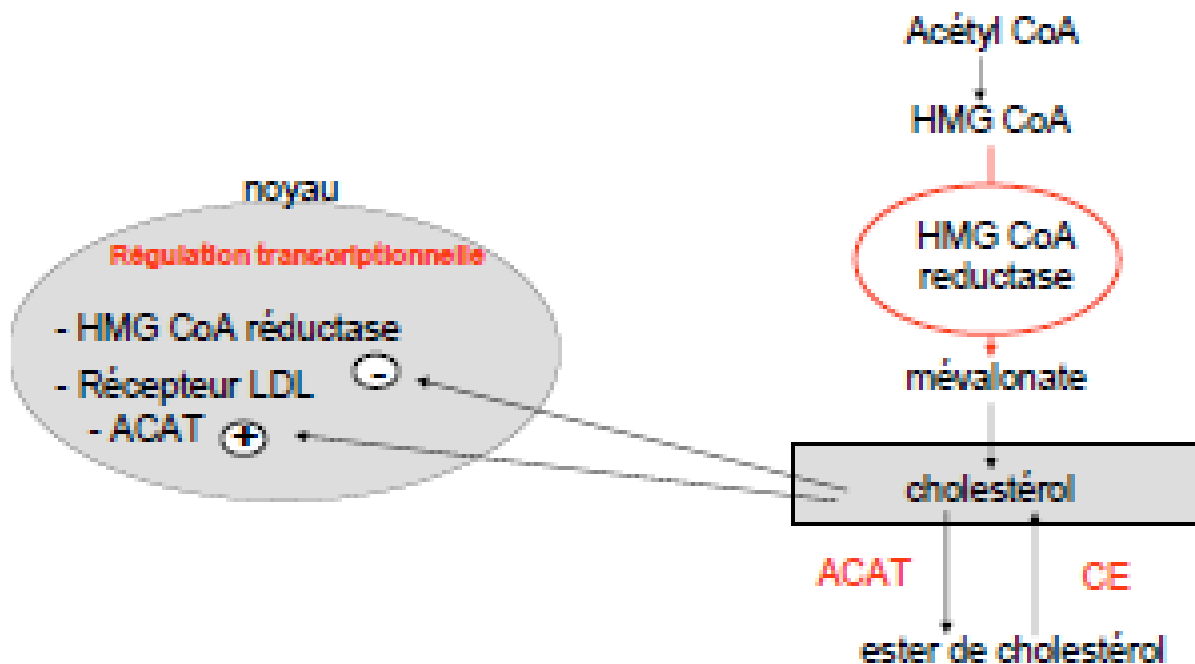


Figure 6 : Régulation à long terme (Lehmann-Che, 2012)

1.1.4. Origine exogène et absorption intestinale du cholestérol

(Massy et *al.*, 2007) (Sablonnière, 2006)

Le cholestérol est principalement présent dans les aliments d'origine animale comme la viande, le lait et les œufs. Le rendement d'absorption intestinale du cholestérol est limité : la moitié du cholestérol intestinal est éliminé dans les selles, l'autre moitié est absorbée par les entérocytes, principalement au niveau du jéjunum.

Dans la lumière intestinale, s'ajoute à ce cholestérol d'origine alimentaire environ 1000 mg de cholestérol provenant des sécrétions biliaires du foie, soit sous forme de cholestérol libre soit sous forme d'acides biliaires.

Le cholestérol est d'abord empaqueté grâce à l'action des sels biliaires sous forme de micelles facilitant le contact avec la bordure en brosse des entérocytes de l'intestin. La protéine NCP₁L₁ (Niemann-Pick C1 Like 1 Protein) a été identifiée comme étant le transporteur intestinal facilitant le passage au travers de la membrane de l'entérocyte du cholestérol. Nous verrons dans la seconde partie que cette protéine est ciblée par l'ézetimibe. Une fois dans l'entérocyte, le cholestérol peut être sécrété à nouveau dans la lumière intestinale par des transporteurs membranaires ATP-binding cassette transporters G5 et G8 (ABCG5/8). Une grande partie du cholestérol présent dans l'entérocyte va regagner le foie via la circulation lymphatique et plasmatique grâce à des transporteurs spécifiques (les lipoprotéines) initiant ainsi un cycle entéro-hépatique du cholestérol.

1.2. Les lipoprotéines (Massy et *al.*, 2004) (Massy et *al.*, 2007) (Lehmann-Che, 2012) (Vaubourdolle, 2013)

1.2.1. Structure générale

Le cholestérol doit rejoindre les cellules de notre organisme pour être utilisé. Etant une molécule hydrophobe, il ne peut pas exister en tant que tel dans le flux sanguin. Il a besoin d'être véhiculé par des particules de transport : les lipoprotéines. Elles assurent le transport plasmatique du cholestérol sous forme libre dans l'enveloppe hydrophile et sous forme estérifiée dans leur noyau hydrophobe.

Le cholestérol est transporté par tous les types de particules lipoprotéiques. Cependant environ 70 % du cholestérol plasmatique est transporté par les LDL.

Ce sont des macromolécules généralement sphériques hydrosolubles résultant de l'association du cholestérol à d'autres lipides (triglycérides, phospholipides) et à des protéines (les apolipoprotéines). L'assemblage de la fraction protéique et de la fraction lipidique constitue la lipoprotéine. La place des différents composants au sein de la lipoprotéine est déterminée par leur polarité. Plus une molécule est polaire plus elle est située à la périphérie de la lipoprotéine, les molécules hydrophobes étant localisées au cœur de la lipoprotéine.

Ainsi au centre de l'édifice, se trouvent les triglycérides et le cholestérol estérifié, alors que l'enveloppe de la lipoprotéine rassemble les apoprotéines, le cholestérol non estérifié et les phospholipides. De plus, la couche externe des lipoprotéines contient aussi des molécules antioxydantes comme les caroténoïdes, l'ubiquinol et les différentes formes de vitamine E.

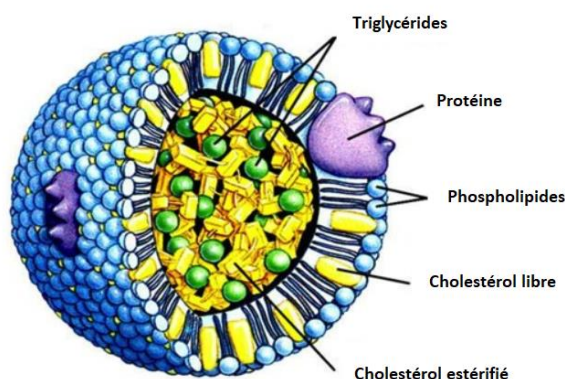


Figure 7 : Schéma d'une lipoprotéine (Diabete.com, 2017)

1.2.2. Classes de lipoprotéines (Massy et *al.*, 2007) (Simon, 2009) (Lehmann-Che, 2012)

Il existe 5 principales lipoprotéines qui ont la même constitution de base mais qui diffèrent par leurs dimensions, leurs caractères physico-chimiques, leur composition en lipides, le nombre et le type d'apolipoprotéines.

Les chylomicrons transportent principalement les lipides alimentaires. Ils sont majoritairement riches en triglycérides et possèdent peu d'apoprotéines. Ce sont les plus grosses lipoprotéines. Les chylomicrons sont présents dans l'organisme uniquement en période postprandiale, on parle de synthèse intermittente.

Les Very Low Density Lipoprotein (VLDL) sont très riches en triglycérides, plus riches en phospholipides, en cholestérol et en apoprotéines.

Les Intermediate Density Lipoprotein (IDL) ou remnants possèdent une quantité équivalente de triglycérides et de cholestérol.

Les Low Density Lipoprotein (LDL) sont pauvres en triglycérides mais riches en cholestérol, en phospholipides et en apoprotéines B100.

Les High Density Lipoprotein (HDL) n'ont que 20 % de cholestérol mais beaucoup d'apoprotéines.

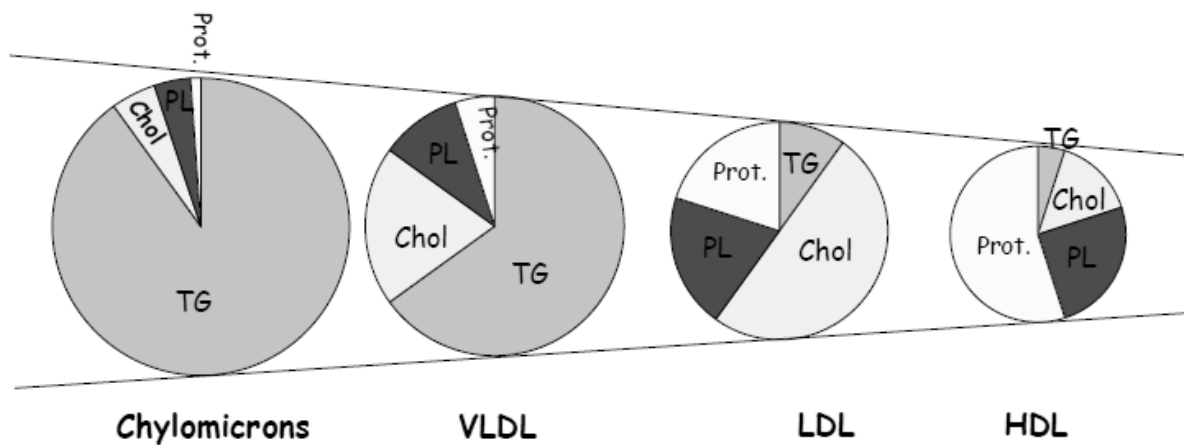


Figure 8 : Composition des lipoprotéines (Couriol, Chevalier, 2016)

Du fait de leur composition en apolipoprotéines, chaque classe de lipoprotéines dispose d'un devenir métabolique qui lui est propre faisant intervenir divers enzymes et récepteurs. Ainsi de façon schématique on distingue les lipoprotéines qui sont impliquées dans la voie entéro-hépatique (les chylomicrons), dans la voie d'apport de cholestérol aux tissus périphériques (VLDL, IDL, LDL) et dans la voie de retour du cholestérol (HDL).

Ces complexes lipides-protéines sont de différents types, différenciés par leur densité, leur diamètre et leur poids moléculaire. Leur différence de densité est due à la proportion en protéine, en effet plus le complexe contient de protéines plus la densité est importante, et plus il contient de lipides plus la densité est faible.

Tableau 1 : Propriétés physiques et composition chimique des principales classes de lipoprotéines (Massy et *al.*, 2004)

	Chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densité (g/mL)	< 0,950	0,950 – 1,006	1,006 – 1,019	1,019 – 1,063	1,063 – 1,210
Diamètre (nm)	75 – 1200	30 – 80	25 – 35	18 – 25	5 – 12
Masse moléculaire (Da)	5.10^9	$7,5.10^6$	$5,0.10^6$	$2,5.10^6$	$2,0.10^5$
Composition (%) :					
- protéines	1-2	10	18	25	45-55
- triglycérides	80-95	55-65	31	9-10	8
- cholestérol total	3-8	15-20	29	45	15-20
- phospholipides	3-6	15-20	22	21-22	22
Apoprotéines	AI, AII, AIV B48 CI, CII, CIII E	B100 CI, CII, CIII E	B100 CI, CII, CIII E	B100	AI, AII, AIV CI, CII, CIII D E

On remarque que les chylomicrons et les VLDL véhiculent surtout des triglycérides, alors que les LDL véhiculent surtout du cholestérol. En revanche, les phospholipides sont distribués dans toutes les lipoprotéines.

Tableau 2 : Caractéristiques des principales apoprotéines (Massy et *al.*, 2004)

	Masse Moléculaire (Da)	Sites de synthèse	Répartition dans les LP (mol %) HDL LDL IDL VLDL Chylo					Principales fonctions
Apo AI	28 300	Foie, intestin	100				Traces	Rôles structural (HDL) Activation de la LCAT
Apo AII	17 400	Foie, intestin	100					Modulation de la lipase hépatique
Apo AIV	46 000	Intestin	100					Activation de la LCAT
Apo B100	550 000	Foie		90	8	2		Rôle structural (VLDL, IDL, LDL) Liaison des LDL aux récepteurs B/E
Apo B48	246 000	Intestin					100	Rôle structural (Chylomicrons)
Apo CI	6 600	Foie	97		1	2		Activation de la LCAT
Apo CII	8 900	Foie	60		10	30		Activation de la LPL
Apo CIII	8 800	Foie	60	10	10	20		Activation de la LPL
Apo D	33 000	Foie, intestin	100					Transport du cholestérol
Apo E	38 000	Foie, macrophages	50	10	20	20		Liaison des lipoprotéines à récepteurs à apoE

On remarque que les apo B sont distribuées majoritairement dans les LDL, mais qu'elles sont également présentes dans les VLDL et les IDL, alors que les apo AI et AII ne sont distribuées que dans les HDL, si on fait abstraction des chylomicrons. En revanche, les apo CII et CIII ainsi que les apo E sont distribuées entre les différentes classes de lipoprotéines.

1.2.3. Lipoprotéine (a) (Massy et *al.*, 2004) (Collaboration, 2009) (Nordestgaard et *al.*, 2010) (Kamstrup et *al.*, 2014) (Robinson et *al.*, 2015) (Piepoli et *al.*, 2016) (Bounhoure et *al.*, 2017)

La lipoprotéine (a) (Lp (a)) est synthétisée dans le foie, elle a une structure voisine aux LDL.

Comme les LDL, la Lp (a) est constituée d'une teneur élevée en cholestérol et d'une apolipoprotéine (Apo B). La différence réside dans la présence supplémentaire d'Apo (a) qui présente une grande homologie de séquence avec le plasminogène, ce qui lui confère des propriétés pro-thrombotiques auxquelles s'ajoutent des propriétés athérogènes. Cette Lp (a) est pro-athérogène, pour les raisons suivantes :

- Elle a une affinité très faible pour les récepteurs B/E, en raison de la liaison de l'apo B100 à l'apo (a),
- Elle a une très grande affinité pour les protéoglycanes de la paroi artérielle, entrant en compétition à ce niveau avec le plasminogène, ce qui diminue l'efficacité de la fibrinolyse,
- Elle infiltre la paroi artérielle comme les LDL et est d'autant sujette à la peroxydation qu'elle n'est pas internalisée.

Le risque est considéré comme significatif lorsque la concentration de Lp (a) est supérieure à 50 mg/dL. Des concentrations élevées de Lp (a) représentent un facteur de risque clair pour l'infarctus du myocarde (IDM), l'apoplexie cérébrale ischémique, l'artériopathie oblitérante périphérique, la sclérose des valvules cardiaques, la sténose de l'aorte et l'anévrisme de l'aorte. Un taux supérieur à 0,2 g/L multiplie par 2,7 le risque de survenue d'un événement coronaire grave.

La Société Européenne de l'Athérosclérose (EAS) recommande le dosage de la Lp (a) :

- chez les personnes ayant un risque cardiovasculaire à 10 ans intermédiaire (> 3 %) ou élevé (> 10 %),
- chez les patients présentant des cardiopathies coronariennes avant l'âge de 60 ans,
- s'il y a une histoire familiale de coronaropathie précoce et/ou de Lp (a) élevée,
- et plus particulièrement dans l'HF, chez les patients présentant des événements cardiovasculaires à répétition malgré un traitement par statine.

La réduction de Lp (a) d'environ 30 % a été montrée avec les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine / kexine de type 9 (PCSK9).

1.3. Anomalies du métabolisme du cholestérol : l'athérosclérose (Massy, 2007) (Attias et *al.*, 2013) (Giral, 1998)

Le cholestérol est une molécule à double facette. En effet, il a son importance dans diverses réactions métaboliques bénéfiques pour l'organisme. Cependant la présence en quantité excessive de lipoprotéines riches en cholestérol, en particulier les LDL, est un des principaux facteurs de risque de développement d'athérosclérose et de pathologies cardiovasculaires qui lui sont associées.

D'après l'OMS, l'athérosclérose est « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la média ».

Elle débute dès l'enfance (c'est un processus de vieillissement), son évolution est considérablement accélérée par des FDR CV.

Elle se développe particulièrement au niveau des zones de contrainte mécanique et notamment au niveau des zones de bifurcation des artères de gros et moyen calibre.

Les accidents ischémiques aigus sont, dans la majorité des cas, la traduction clinique de la maladie athéromateuse, consécutive à une rupture ou une érosion de la plaque avec formation d'un thrombus obstruant la lumière vasculaire.

Tableau 3 : Localisation de l'athérosclérose et pathologies associées (Attias et *al.*, 2013)

Localisation de l'athérosclérose	Pathologies CV secondaires
Artères carotides, sous clavières et vertébrales	Accident Vasculaire Cérébral (AVC)
Artères coronaires	Cardiopathies ischémiques
Aorte thoracique descendante	Anévrismes
Aorte abdominale (localisation la plus fréquente)	Anévrismes de l'aorte abdominales, insuffisance rénale (néphro-angiosclérose), ischémie mésentérique, maladie des embolies de cholestérol
Artères des membres inférieurs	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI), impuissance

L'athérosclérose est une maladie silencieuse à progression très lente. Durant plusieurs décennies, les lésions vont se développer silencieusement, puis vont apparaître :

- des signes en rapport avec l'obstruction progressive des artères,
- des complications thrombotiques aiguës qui peuvent survenir à tout moment sur une plaque évoluée et qui font toute la gravité de la maladie. Ces manifestations thrombotiques aiguës sont à l'origine des IDM, des ischémies périphériques et d'une proportion importante des accidents vasculaires cérébraux.

1.3.1. Mécanisme de l'athérogénèse (Ennezat, 2007)

C'est un processus initialement lié à la dysfonction endothéliale et à l'accumulation de LDLc dans l'intima vasculaire.

Des traumatismes ou même de simples dysfonctions de l'endothélium vont augmenter la perméabilité endothéliale et permettre l'entrée du LDLc sanguin dans la paroi artérielle (d'autant plus que le taux de LDLc sanguin est élevé). Le LDLc va être oxydé et devenir cytotoxique pour l'endothélium.

Ces atteintes endothéliales peuvent être d'origine mécanique (hypertension artérielle), biochimique (hypoxie, présence de radicaux libres induits par le tabagisme, substances vasoactives, diabète) ou infectieuse (CMV, *Chlamydia pneumoniae*).

L'endothélium lésé va favoriser le recrutement de monocytes circulants via l'expression de molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1). Ces monocytes pénètrent alors dans l'intima, captent le LDLc oxydé et se transforment en macrophages puis en cellules spumeuses. Les macrophages vont alors d'une part entretenir au sein de la plaque une réaction inflammatoire chronique qui jouera un rôle important dans la croissance de la plaque et d'autre part, sécréter des métalloprotéases qui peuvent être à l'origine de la rupture de la plaque.

Les cellules musculaires lisses migrent de la média vers l'intima, se multiplient (sous l'influence du PDGF, du b-FGF ou de l'IL1 sécrétés par les cellules spumeuses et l'endothélium) et sécrètent du collagène et de la matrice extracellulaire qui vont former la chape fibreuse de la plaque.

Les lipides, initialement intracellulaires vont également s'accumuler dans le milieu extracellulaire puis se regrouper au sein d'un noyau lipidique. Le regroupement des lipides de la plaque va former un amas appelé cœur lipidique ou centre athéromateux.

De plus, on observe une augmentation de la sécrétion de PDGF, facteur de croissance entraînant une prolifération au niveau de l'intima des cellules musculaires lisses.

Enfin, les propriétés anti-thrombogènes de l'endothélium vont alors être modifiées au bénéfice de la sécrétion de substances pro-thrombogènes (thromboxane A2, facteur plaquettaire 4, β -thromboglobuline).

1.3.2. Anatomopathologie

Il y a 3 stades évolutifs distincts et caractéristiques du développement de l'athérosclérose : la strie lipidique, la lésion fibro-lipidique et la lésion compliquée.

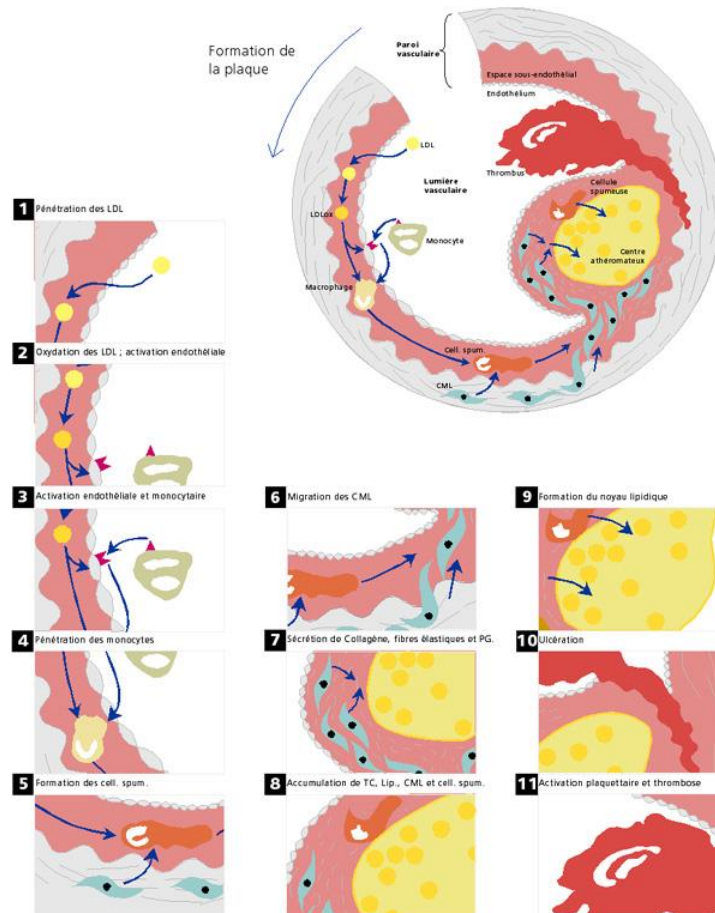


Figure 9 : Formation d'une plaque d'athérosclérose (Léoni, 2001)

1.3.2.1. Stade précoce : la strie lipidique

Les particules LDL en excès dans le compartiment sanguin, s'infiltrent et s'accumulent dans l'espace sous endothélial d'une paroi artérielle (1). A cet endroit, les LDL vont être oxydées (2) par des radicaux libres, oxydation qui porte sur les acides gras (AG) poly insaturés de la surface des LDL. Après détection des LDL oxydées, les cellules endothéliales sécrètent des molécules d'adhésion (3) qui permettent alors le recrutement des monocytes (4) présents dans le sang vers l'intima (partie la plus interne de la paroi artérielle). Dans l'intima, les monocytes se différencient et deviennent des macrophages. Ils possèdent un récepteur capable de reconnaître et d'absorber les LDL oxydées. Cette internalisation n'est pas liée à un rétrocontrôle négatif comme évoqué précédemment.

Ainsi, ces macrophages se gorgent de cholestérol et deviennent des cellules spumeuses (5) qui, en se détruisant forment un dépôt de cholestérol constituant la strie lipidique. C'est une petite macule jaunâtre soulevant l'intima.

Ces lésions, habituellement retrouvées au niveau des bifurcation artérielles, sont réversibles, mais évoluent souvent vers la plaque d'athérosclérose car il existe ensuite un épaissement de l'intima en rapport avec la prolifération des cellules musculaires lisses entourées d'une quantité variable de tissu conjonctif.

1.3.2.2. La lésion fibrino-lipidique

La progression de la plaque fait intervenir à ce niveau une inflammation chronique avec la participation de nombreux médiateurs de l'inflammation dont les cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IL1 et IL6). Ces molécules sont libérées par des cellules capables d'initier et d'entretenir la réaction inflammatoire. Elles stimulent le recrutement, la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses (6) présentes dans la média, vers la partie supérieure de l'intima. A ce niveau, les cellules musculaires lisses sécrètent une matrice fibreuse collagénique (7) qui progressivement va accroître la taille de la plaque. Cette plaque est constituée de deux parties :

- Une chape fibreuse (8) : riche en fibres de collagène, cellules musculaires lisses, et matrice extracellulaire. Elle sépare le noyau lipidique du reste de l'intima.
- Un noyau lipidique (9) : il contient des cellules spumeuses (cellules musculaires lisses et macrophages contenant du LDLc oxydé) et des lipides extracellulaires (cristaux de cholestérol) recouvrant un noyau central nécrotique (constitué de débris cellulaires, de facteur tissulaire, de cristaux de cholestérol, de calcium, ...) et détruisant la limitante élastique interne.

Cette plaque ainsi stabilisée peut persister pendant de nombreuses années sans manifestation clinique particulière.

1.3.2.3. La lésion compliquée

La plaque peut se compliquer de calcifications, d'ulcérations (10), d'hémorragies intra-plaque, de thromboses intra-plaque et de ruptures à l'origine de thrombose artérielle (11).

L'accident cardiovasculaire ischémique survient lorsque, la plaque d'athérosclérose se déstabilise et se rompt, provoquant par l'intermédiaire d'une réaction thrombotique, la formation d'un caillot sanguin ou thrombus conduisant à une lésion compliquée.

1.3.2.4. Evolution naturelle de la plaque d'athérosclérose

La progression est lente, débutant dès le début de l'enfance.

En se développant, la plaque d'athérome réduit progressivement la lumière artérielle malgré le phénomène de remodelage artériel (augmentation du diamètre de l'artère en réponse à une augmentation du volume de la plaque). Les lésions deviennent alors symptomatiques (angor d'effort, claudication intermittente) lorsque la sténose réduit la lumière artérielle à plus de 50%.

En cas d'instabilité de la plaque (rupture, érosion) on observe des tableaux cliniques correspondant au syndrome coronarien aigu pour les artères coronaires, à l'ischémie aiguë des membres inférieurs pour les artères des membres inférieurs ou à l'accident vasculaire cérébral pour les artères des troncs supra-aortiques.

Cette instabilité de plaque peut survenir à tout moment sur une plaque évoluée.

La transformation d'une plaque simple en plaque compliquée est liée à des phénomènes inflammatoires locaux qui vont entraîner une thrombose aiguë à l'origine des symptômes :

- L'ulcération de la plaque (érosion du tissu endothélial de la plaque) va entraîner une adhésion plaquettaire puis une thrombose pariétale complète ou non.
- La rupture ou fissure de la plaque est la principale cause de thrombose aiguë (et donc de Syndrome Coronarien Aigu (SCA)). Elle résulte de phénomènes mécaniques (augmentation de la tension lors de l'augmentation du volume de la plaque, amincissement de la chape fibreuse) et chimiques (production de métalloprotéases et enzymes protéolytiques fragilisant la chape fibreuse).

Cette rupture entraîne la mise en contact des éléments thrombogènes du centre lipidique de la plaque avec la circulation sanguine, ce qui va déclencher un phénomène de thrombose qui implique d'abord les plaquettes puis le système de coagulation. Le processus thrombotique peut être spontanément résolutif mais malheureusement il se développe souvent jusqu'à occlure l'artère, conduisant, lorsqu'il n'existe pas de circulation collatérale suffisamment développée, à une ischémie aiguë du territoire d'aval. Par ailleurs, la formation d'un thrombus au site d'une érosion ou d'une rupture de plaque expose logiquement à un risque d'embolie dans le territoire d'aval. Ces embolies sont reconnues depuis longtemps comme faisant partie intégrante de la physiopathologie des AVC et de l'AOMI. Plus récemment, le recours systématique à des dosages enzymatique très sensibles et spécifiques (troponines) a permis de démontrer l'existence de tels accidents emboliques lors des SCA.

Il existe certains facteurs prédisposant à ces complications :

- L'inflammation qui est à l'origine de la dysfonction endothéliale,
- La constitution de la plaque : plus la chape fibreuse (composée de collagène et de cellules musculaires lisses) est épaisse, plus la plaque est solide : on retrouve en général cet aspect dans les lésions athéromateuses anciennes.

Chez les patients atteints d'HF homozygote, l'athérosclérose est très sévère et rapidement évolutive. En l'absence de traitement, ces patients développent souvent avant 30 ans voire dès l'enfance des complications cardiovasculaires très graves (angor, IDM, morts subites précoces). Chez les patients atteints d'HF hétérozygote, le développement de l'athérosclérose est également significativement accéléré. En l'absence de traitement, les accidents cardiovasculaires surviennent généralement chez l'homme vers l'âge de 50 ans, parfois dès l'âge de 20 ans.

2. Dépistage de l'hypercholestérolémie en pratique courante (Vaubourdolle, 2013) (Anhet, 2017)

2.1. Méthodes de dépistage

2.1.1. Par prélèvement sanguin

Le bilan lipidique également appelé Exploration d'une Anomalie Lipidique ou EAL est la première étape pour poser le diagnostic d'Hypercholestérolémie Familiale. Cet examen se fait à partir d'une prise de sang qui doit impérativement être effectuée après un jeûne d'au moins 12 heures chez un sujet ne présentant pas de pathologie aiguë depuis deux mois (une pathologie aiguë modifie profondément et durablement les valeurs lipidiques). Le laboratoire d'analyse médicale va pouvoir déterminer les taux sanguins de :

- Cholestérol total (CT),
- LDL-cholestérol (LDLc) ou « mauvais » cholestérol,
- HDL-cholestérol (HDLc) ou « bon » cholestérol,
- Triglycérides (TG).

La découverte d'un LDLc élevé simultanément à des triglycérides normaux confirmé par un deuxième examen une ou deux semaines plus tard, permet d'établir le diagnostic d'hypercholestérolémie nécessitant une prise en charge thérapeutique.

Le HDLc, lorsqu'il est abaissé, constitue un facteur de risque d'athérosclérose c'est pourquoi il est souvent qualifié de bon cholestérol. Au contraire, un taux élevé de LDLc dans le plasma entraîne un risque accru de développer des pathologies cardiovasculaires.

2.1.2. Par autotests (Direction de l'information légale et administrative, 2018) (EDP Biologie, 2018) (Liebermann et *al.*, 2017) (ANSM, 2018)

2.1.2.1. Définition

Il s'agit d'un test, recueil ou traitement de signal biologique utilisé par l'utilisateur ou son entourage et pour son seul usage, qui ne constitue ni un TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique) réalisé sous la responsabilité du professionnel de santé qui l'effectue, ni un examen de biologie médicale.

En général le test est semi-quantitatif effectué avec une bandelette-test dont le résultat est lu visuellement donc de façon subjective. Le patient est seul responsable des résultats obtenus et de l'usage qu'il en fait.

Ces produits doivent avoir le marquage CE. La réglementation européenne pour la mise sur le marché de ces dispositifs est en cours de modification. Un système plus contraignant et plus transparent sera prochainement mis en place afin de renforcer la sécurité sanitaire avec une meilleure évaluation pré- et post-commercialisation.

2.1.2.2. Etat des lieux

Actuellement, on trouve une offre abondante d'autotests accessibles par différents canaux. On en trouve aussi bien dans les pharmacies d'officine que sur internet, alors que tous les autotests, à l'exception des tests de grossesse et d'ovulation, sont soumis au monopole pharmaceutique. En dehors de ce cadre, la vente d'autotests est donc interdite en France.

Sur internet, certains autotests vendus ne possèdent pas le marquage CE par conséquent leurs performances ne sont pas prouvées. Cela implique une mauvaise détection des variants, aucun service associé à l'autotest, pas d'aide téléphonique, des notices très succinctes quand elles existent. Alors que leur achat en pharmacie permet de bénéficier du conseil d'un professionnel de santé qui peut répondre à des questions spécifiques, informer sur les facteurs de risque et la prévention.

Il existe de très nombreux tests qui fonctionnent comme une bandelette sur laquelle il suffit de déposer une goutte de sang puis d'effectuer une lecture par colorimétrie, cela permet de mesurer le cholestérol total seul.

L'ANSM souligne que les performances de ces tests peuvent être très variables puisqu'il n'existe à ce jour, ni critères d'évaluation imposés, ni norme à appliquer, ni performance minimale à atteindre.

Le rapport intitulé « Autotests-TROD : rôle du pharmacien d'officine » de l'Académie Nationale de Pharmacie conclut que l'utilité clinique des autotests destinés au cholestérol vendus en officine comparativement à un examen de biologie médicale reste à valider.

Les performances d'un réactif d'autotest constituent un élément majeur et décisif permettant de témoigner de sa qualité et de sa fiabilité au regard de l'objectif clinique de la prise en charge des usagers et patients. Ainsi, toutes les notices des réactifs de laboratoire marqués CE, doivent comporter une description très détaillée de ces performances sur les plans de la répétabilité, de la reproductibilité, de la sensibilité et de la spécificité analytiques et cliniques. Ce qu'aucune notice d'autotest ne mentionne suffisamment. Il est à regretter que peu d'informations soient données sur la qualité intrinsèque (fiabilité et utilité clinique) de ce test et sur ses performances analytiques.

2.1.2.3. Avantages des autotests

Toutes les autorités sanitaires et politiques prônent l'implication croissante du malade dans sa pathologie, une prise de conscience de l'ensemble de la population en ce qui concerne la santé est également nécessaire. Les autotests facilitent la prise de conscience de mauvaises habitudes alimentaires ou d'un mauvais suivi de traitement.

Pour certains patients il est plus facile d'utiliser un autotest que faire la démarche à l'extérieur.

Ils sont rapides, ils permettent aux usagers de dépister certaines pathologies à domicile, en seulement quelques minutes.

Leur utilisation pourrait se révéler appropriée pour les consultations de médecine du travail, dans le cadre d'une campagne ciblée ou d'un programme d'éducation des patients.

2.1.2.4. Inconvénients des autotests

L'acheteur n'est pas suffisamment mis en garde contre les faux positifs et les faux négatifs. Les autotests risquent de rassurer un patient à tort donc de passer à côté d'une réelle pathologie, ou de sur-diagnostiquer des pathologies. Il doit rester vigilant au vu du résultat obtenu. Le patient peut se faire dépister sans ordonnance, dans un laboratoire accrédité, pour un résultat plus performant.

Les résultats doivent être confirmés par des examens réalisés en laboratoire de biologie médicale et partagés avec le médecin traitant afin d'établir un diagnostic précis et fiable. Les autotests ne remplacent pas une consultation médicale.

Les garanties de sécurité et de qualité semblent insuffisantes. Le marquage CE utilise à ce jour un mode d'auto-certification vérifié par un organisme habilité. Cependant il n'y a aucun critère d'évaluation imposé, ni norme à appliquer, ni performance minimale à atteindre en dehors d'être conformes à « l'état de l'art », notion pouvant donner lieu à interprétation. Ainsi, les performances de ces tests peuvent être très variables.

Les conditions de réalisation ne seront pas toujours respectées par les patients, ce qui une nouvelle fois remet en cause la pertinence du résultat de ces autotests.

L'outil SCORE faisant l'objet de recommandations récentes de la HAS nécessite de prendre en compte des concentrations de cholestérolémie totale plus précises et le bilan de 1^{ère} intention d'une dyslipidémie inclut habituellement le dosage des triglycérides. Il est donc justifié d'avoir des doutes concernant la pertinence de cet autotest.

L'ANSM a rappelé, dans un point d'information intitulé « Recommandations pour le bon usage des autotests vendus en pharmacie », que si les autotests sont utiles pour accompagner le patient dans la prise en charge de sa maladie ou de lui donner une orientation sur un état physiologique ou pathologique, ils ne remplacent pas pour autant les examens de biologie médicale.

Dans le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie, il est également souligné qu'un autotest n'apporte qu'une orientation diagnostique et pas un diagnostic comme peut le faire un examen de biologie médicale.

2.1.2.5. Comment fonctionnent les autotests ?

Avant toute utilisation, il est important de lire attentivement les indications mentionnées sur la notice de l'autotest.

L'utilisateur dépose une goutte de sang obtenue par piqure au bout du doigt sur une bandelette. Le prélèvement migre ensuite le long de la bandelette, puis selon la quantité détectée de marqueur biologique recherché, un complexe coloré apparaît ou non sur la bandelette.

Après une période de 40 secondes d'attente, il faudra comparer la nuance et l'intensité de couleur dans les 25 secondes avec la charte comparative fournie par le fournisseur pour obtenir le résultat.

2.1.2.6. Conclusion sur les autotests

Le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie conclut que le pharmacien d'officine peut utilement assurer un rôle de conseil auprès de l'utilisateur soit en l'incitant à consulter un médecin, soit en lui recommandant de se rendre auprès de son laboratoire d'analyses médicales pour un bilan lipidique réalisable sans ordonnance mais non remboursable.

L'ANSM précise que la réalisation d'un autotest ne doit pas remplacer une évaluation de l'état de santé par un médecin. Ce dernier assure une prise en charge globale et délivre une information adaptée. Dans la majorité des cas, l'examen biologique approprié est réalisé par un laboratoire de biologie médicale et peut être prescrit par un médecin. Il contribue à poser un diagnostic précis et fiable.

Le développement considérable des technologies de santé apporte des progrès réels dans le parcours de santé des patients et le pharmacien d'officine est un maillon essentiel de ce parcours. Tout autotest disponible dans les pharmacies d'officine doit avoir une pertinence clinique. Les autotests s'inscrivent dans la démarche de prévention et d'implication des usagers. Cependant la qualité analytique des autotests n'a pas été suffisamment évaluée pour en faire un élément déterminant dans la prise en charge des patients.

2.2. Normes (Conseil scientifique des concours de l'internat en pharmacie, 2009) (Beaudeau, Durand, 2011) (Meyer-Rogge, 2012) (Vaubourdolle, 2013)

Les valeurs normales sont définies par rapport à la distribution des valeurs dans une population de référence qui par définition doit être saine. Ce ne peut être le cas pour les lipides plasmatiques car dans le domaine de la prévention, un grand nombre de sujets peut présenter un risque élevé de maladie cardiovasculaire sans être malade.

Les valeurs de référence pour le diagnostic d'une hyperlipidémie et les objectifs thérapeutiques sont ainsi fonction du risque cardiovasculaire observé lors des études épidémiologiques et des essais cliniques.

Un sujet est dit « normolipidémique » quand, en l'absence de tout facteur de risque le LDLc est inférieur à 1,60 g/L (4,10 mmol/L), les triglycérides à 1,50 g/L (1,70 mmol/L) et le HDLc supérieur à 0,40 g/L (1 mmol/L).

Le premier geste diagnostique en présence d'une hyperlipidémie est la recherche d'une hyperlipidémie secondaire : cette dernière ayant été éliminée, le diagnostic est celui d'une hyperlipidémie primaire.

Le LDLc peut être calculé par la formule de Friedewald (uniquement si les triglycérides sont inférieurs à 3,40 g/L ou 3,9 mmol/L) : $\text{LDLc (g/L)} = \text{cholestérol total} - \text{triglycérides}/5 - \text{HDLc}$

La concentration de Lp (a) peut être utilisée pour corriger le LDLc obtenu par cette formule qui ne distingue pas les LDL de la Lp (a). La formule de Dahlen, qui tient compte du contenu en cholestérol de la Lp(a) permet ce calcul (toujours si les triglycérides sont inférieurs à 3,40 g/L ou 3,9 mmol/L) : $\text{LDLc (g/L)} = \text{cholestérol total} - \text{triglycérides}/5 - \text{HDLc} - 0,3 \text{ Lp (a)}$

Le dosage du cholestérol total n'est pas toujours suffisant, puisqu'il représente la somme du LDLc et du HDLc, on conçoit qu'un taux de cholestérol total normal puisse être le fait :

- D'un taux de LDLc et HDLc tous deux normaux, ce qui est bien
- D'un taux de LDLc bas et HDLc élevé, ce qui est encore mieux
- D'un taux de LDLc élevé et HDLc bas, ce qui est mauvais

Auparavant le taux de Lp (a) était peu sensible aux traitements (à l'exception de l'acide nicotinique qui a un petit effet). Actuellement, il semble que les inhibiteurs de PCSK9 améliorent ce paramètre. En effet plusieurs études ont montré une réduction significative de Lp (a) grâce à ces anti-PCSK9 cependant le mécanisme précis reste à élucider.

2.3. Classification des dyslipidémies (Massy et *al.*, 2007)

Trois types d'hyperlipidémies principales peuvent être définies :

- L'Hypercholestérolémie correspondant à une augmentation du LDLc, les triglycérides étant normaux,
- L'Hyperlipidémie mixte correspondant à l'augmentation du LDLc et des triglycérides,
- L'Hypertriglycéridémie correspondant à l'augmentation des triglycérides, le LDLc et le cholestérol total étant normaux.

On a pris l'habitude de classer les dyslipoprotéïnémies en six types comme indiqué dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Classification d'après De Gennes et Fredrickson

D'après De Gennes	D'après Fredrickson (OMS)	Sérum à jeun	Lipoprotéines augmentées	Formes	Fréquence parmi les dyslipidémies
Hypercholestérolémie essentielle	IIa	Clair	LDL	Polygénique Familiale	10 %
Hyperlipidémies	IIb	Clair ou opalescent	VLDL + LDL	Forme majeure	40 %
	III	opalescent	IDL	Forme mineure	< 1 %
Hypertriglycéridémies	IV	Lactescent	VLDL	Endogène : glucido, alcool ou pléthorodépendante	48 %
	I	Clair ou lactescent	Chylomicrons	Exogène (graisses)	< 1 %
	V (I + IV)	+ surnageant		Endogène + exogène	2 %

Le type I est une hyperchylomicronémie avec hypertriglycémie dépendante des graisses alimentaires. Elle est exprimée chez l'enfant, il peut présenter des xanthomes papulaires éruptifs (vésicules de petite taille de couleur jaune vif, non inflammatoires, non douloureuses, non prurigineuses), une hépatosplénomégalie, et une lipidémie rétinienne. Il y a un risque de développer une pancréatite aiguë qui est un dysfonctionnement du pancréas déclenché par l'arrivée des graisses ce qui crée une inflammation due à un trop grand taux de triglycérides. Cette dyslipidémie est liée à un déficit familial en Lipoprotéine Lipase.

Le type IIb est une maladie présente chez l'enfant, se manifestant le plus souvent chez l'adulte par des accidents cardiovasculaires prématurés. Il y a présence de xanthomes tendineux.

Le type III est une maladie où le patient atteint présente des xanthomes des plis palmaires quelquefois tendineux. Cette forme est due à une homozygotie apo E2 du gène codant pour l'apoprotéine E. Cette homozygotie est responsable d'une diminution de l'affinité des remnants de VLDL ou des chylomicrons pour le récepteur apo E d'où un ralentissement de leur catabolisme hépatique.

Le type IV est le plus souvent une hypertriglycémie dépendante des glucides, de l'alcool ou d'une obésité. Elle est le plus souvent associée à un diabète de type II (50 % des cas) et à une obésité (40 % des cas). C'est une maladie où il y a une splénomégalie, une pancréatite, parfois des accidents vasculaires prématurés et des xanthomes éruptifs à l'occasion. On retrouve également une stéatose hépatique, c'est-à-dire qu'il y a présence de grosses vésicules où sont accumulés les triglycérides au niveau du foie. Sa fréquence est élevée dans la population générale et elle est en augmentation.

Le type V est une maladie où le patient présente cliniquement une hépatosplénomégalie, une pancréatite, une lipidémie rétinienne et des xanthomes papulaires éruptifs. Cette dyslipidémie est l'addition des type I et IV.

2.4. Diagnostics différentiels (Youngblom et *al*, 1993) (Farnier et *al*, 2013)

Le diagnostic d'hypercholestérolémie est posé si les causes possibles ont été exclues. Notamment hypothyroïdie, insuffisance rénale et/ou syndrome néphrotique, cholestase et/ou pathologie hépatique (cirrhose biliaire primitive en particulier), lymphome ou gammapathie monoclonale, anorexie mentale, ou iatrogènes (prise d'oestroprogestatifs, corticoïdes, rétinoïdes, antirétroviraux ...).

Il peut y avoir des résultats cliniques similaires avec les pathologies suivantes :

- Déficience en 27-hydroxylase (xanthomatose cérébrale) caractérisée par des xanthomes. Les caractéristiques distinctives sont les taux normaux de LDLc et la présence de démence, d'ataxie et de cataracte. L'hérédité est autosomique récessive.
- Hyperlipoprotéïnémie de type III. Il peut y avoir des xanthomes. L'hérédité est autosomique récessive.
- Sitostérolémie qui se distingue par des taux de LDLc normaux ou légèrement élevés. L'hérédité est autosomique récessive.
- Lp (a) très élevée : les personnes touchées ont souvent des antécédents personnels et familiaux de complications CV à début précoce et des niveaux très élevés de LDLc. L'hérédité est autosomique dominante.

Il peut y avoir des résultats d'analyses biologiques similaires avec les pathologies suivantes :

- Hypercholestérolémie secondaire à l'obésité, diabète sucré, hypothyroïdie, stéroïdes ou maladie rénale. L'hérédité suit un modèle non mendélien.
- Hypercholestérolémie autosomique récessive : cette forme de transmission est essentiellement retrouvée dans des populations à taux de consanguinité élevé.
- Hyperlipidémie combinée familiale associée à un LDLc et des triglycérides élevés. L'hérédité est autosomique dominante.

2.5. Facteurs de risque cardiovasculaires (Hussain et *al.*, 1998) (Yusuf et *al.*, 2004) (Ennezat, 2007) (Attias et *al.*, 2013) (Ameli, 2017) (HAS, 2017)

Le risque cardiovasculaire est la probabilité de survenue chez une personne d'un événement cardiovasculaire majeur (IDM, AVC, décès cardiovasculaire) sur une période donnée.

On appelle facteur de risque (FDR) d'une pathologie, toute caractéristique, habitude de vie, ou pathologie, qui augmente la « probabilité » pour un individu d'être atteint dans le futur par cette pathologie. Il s'agit donc d'une définition essentiellement épidémiologique.

Les FDR dits cardiovasculaires sont les facteurs associés aux complications artérielles de l'athérosclérose : les maladies coronaires (angor, SCA), les AVC ischémiques constitués ou transitoires et l'AOMI.

Plus d'une centaine de FDR ont été associés au développement de l'athérosclérose, cependant une grande étude cas-témoin appelée INTERHEART ayant recensé 15 000 IDM chez 15 000 témoins provenant de 52 pays, a montré que 9 FDR expliquent plus de 90 % du risque d'infarctus chez l'homme et 94 % chez la femme, en dehors de l'âge et du sexe, non modifiables :

- 6 qui l'augmentent : tabac, rapport apo B/apo A1 élevé, hypertension artérielle, diabète, obésité abdominale, stress psychologique ou social,
- 3 qui le diminuent : consommation de fruits et de légumes, activité physique régulière, consommation régulière d'alcool.

Chaque individu peut présenter un ou plusieurs facteurs de risque. Dans ce dernier cas, il faut savoir que les facteurs de risque ne s'additionnent pas mais se potentialisent.

Ils sont de deux types :

- Les FDR non modifiables : l'âge croissant, le sexe masculin, un antécédent familial d'athérosclérose (maladie CV survenue avant 55 ans chez un ascendant du 1^{er} degré masculin et 65 ans chez un ascendant du 1^{er} degré féminin), ménopause précoce, origine géographique,
- Les FDR modifiables : l'hypercholestérolémie, le tabagisme, l'HTA, le diabète de type 2, le surpoids (surtout avec une obésité androïde/abdominale), la sédentarité, le stress, la consommation d'alcool.

Ces FDR étant modifiables, ils sont la cible de mesures de prévention. On distingue la prévention primaire qui s'adresse à des sujets sains afin de diminuer le risque de survenue d'une maladie, de la prévention secondaire qui s'adresse à des patients déjà atteints par une maladie afin d'en diminuer le risque de récurrence ou d'extension (dépister d'autres localisations comme dans le cas de l'athérosclérose) et d'en améliorer le pronostic.

Ont été identifiés comme les principaux FDR pour les dyslipidémies :

- L'âge (homme de 50 ans ou plus, femme de 60 ans ou plus) : la probabilité de développer une maladie cardiovasculaire augmente avec le vieillissement.
- Le sexe : jusqu'à un certain âge le risque de maladie coronaire est beaucoup plus faible chez la femme que chez l'homme. Cette protection qui semble liée à l'influence des hormones féminines disparaît une dizaine d'années après la ménopause.
- Un antécédent familial de maladie coronaire précoce.
- Un tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans, son impact est majeur sur la maladie coronaire et l'AOMI. Le tabac agissant sans doute par de nombreux mécanismes dont : la stimulation sympathique par la nicotine, la stimulation des cellules inflammatoires, l'augmentation de l'agrégabilité et de l'adhésion plaquettaire, la libération de substances thrombogènes (thromboxane A2, augmentation du fibrinogène), l'agression de l'endothélium par des substances des fumées dissoutes dans le sang.
- L'obésité, la sédentarité et le régime alimentaire : les sujets obèses ont un risque cardiovasculaire très augmenté. L'obésité est très étroitement liée à d'autres FDR : élévation de la pression artérielle (PA), du LDLc, des TG, une baisse du HDLc et de la tolérance aux hydrates de carbone. Le régime alimentaire joue un rôle important dans la détermination du risque coronaire.

Le rôle athérogène de l'obésité viscérale (intra abdominale) est un élément clé de l'insulino résistance et du syndrome métabolique. Tous ces éléments sont extrêmement liés au mode de vie sédentaire et au manque d'activité physique quotidienne.

- L'HTA permanente traitée ou non : une augmentation modérée de la PA est corrélée au risque vasculaire. L'HTA est définie par une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg.

Le diagnostic nécessite au minimum deux mesures par consultation (une mesure à chaque bras) au cours de trois consultations successives s'étalant sur une période de 3 à 6 mois. Le risque CV augmente proportionnellement avec les chiffres de PA ce qui explique que chez les patients à haut risque CV l'objectif tensionnel est plus bas (par exemple chez les diabétiques). Les traitements antihypertenseurs permettent de réduire significativement ce risque.

- Le diabète de type 2 traité ou non : on estime qu'environ 20 % des patients coronaires sont diabétiques. Les hyperglycémies chroniques entraînent surtout une atteinte des petites artéριοles distales : il s'agit de la micro-angiopathie (rétinopathie, néphropathie glomérulaire, neuropathie). Le diabète est également un facteur de risque d'atteinte des artères de plus gros calibre (macro-vasculaire), c'est-à-dire qu'il favorise l'athérosclérose.
- Un taux élevé de Lp (a) est maintenant un facteur de risque bien établi pour les maladies cardiovasculaires indépendamment de la concentration plasmatique en LDLc.

2.6. Evaluation du risque cardiovasculaire (Conroy et *al.*, 2003) (Blacher, 2011) (Liu et *al.*, 2012) (Nordestgaard et *al.*, 2013) (Youngblom, 2013) (Piepoli, 2016) (HAS, 2017)

Toutes les directives actuelles sur la prévention des maladies cardiovasculaires recommandent l'évaluation du risque CV global puisque l'athérosclérose est généralement le produit d'un certain nombre de FDR. La prévention des maladies CV chez un individu devrait être adaptée à son risque CV total : plus le risque est élevé, plus l'action devrait être intense.

L'outil SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) est issu de plusieurs études de cohortes européennes concernant le risque de décès par maladie coronaire ou par maladie CV non coronaire. Deux équations de risque ont été élaborées en fonction de la prévalence faible ou forte des maladies cardiovasculaires. L'outil SCORE estime le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans en fonction de l'âge (de 40 à 65 ans), du sexe, du tabagisme, de la pression artérielle systolique et du cholestérol total. Il existe également une version électronique interactive de l'outil SCORE qui permet de prendre en compte la concentration de HDLc ce qui permet une évaluation plus précise du risque.

Cependant cet outil n'est pas adapté pour les patients hypertendus sévères (TA $\geq$ 180/110 mmHg), diabétiques, insuffisants rénaux chroniques.

En cas de maladie CV documentée, en prévention secondaire, le risque CV est d'emblée considéré comme très élevé.

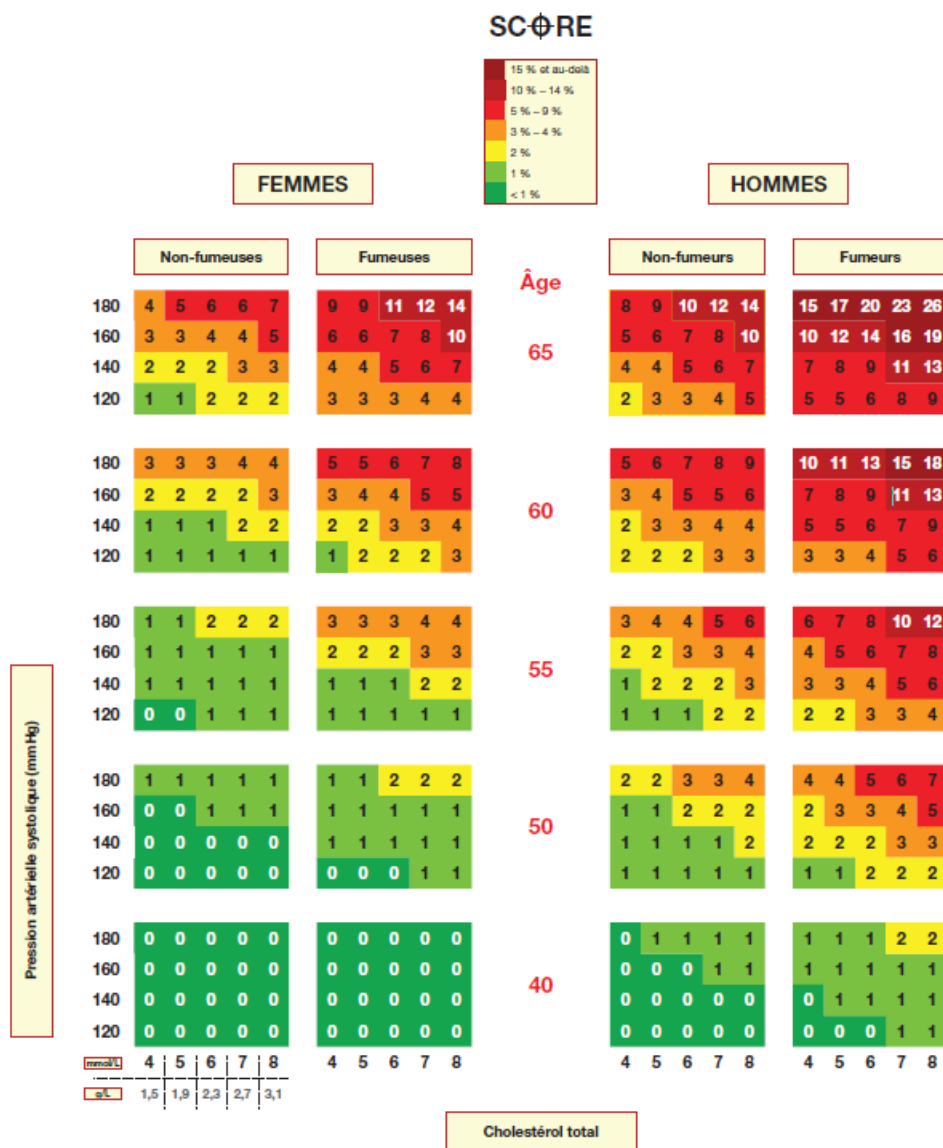


Figure 10 : Table de SCORE (HAS, 2017)

Tableau 5 : Niveau de risque cardiovasculaire (HAS, 2017)

Faible	SCORE < 1 %
Modéré	1 % < SCORE < 5 % Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
Elevé	5 % < SCORE < 10 % Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
Très élevé	Score ≥ 10 % Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère Maladie CV documentée (prévention secondaire)

Chez le sujet jeune (< 40 ans) avec plusieurs FDR, le risque CV est estimé à partir de tables spécifiques permettant d'estimer le risque relatif (ou surrisque) par rapport aux sujets sans FDR. Cependant, ce n'est pas une aide à la décision d'instaurer un traitement mais cela permet d'informer les sujets jeunes sur le RCV et les modifications nécessaires de leur mode de vie.

Chez le sujet âgé, l'âge avancé est souvent le facteur principal d'augmentation du RCV, cela peut entraîner un surtraitement d'individus âgés à bas risque. En l'absence d'outil évalué, il est recommandé de considérer l'existence de FDR, de comorbidités, la balance bénéfice/risque du traitement, la présence d'une fragilité ainsi que le choix du patient.

L'estimation du risque CV global a deux objectifs :

- orienter la décision thérapeutique (définir le type de prise en charge) afin de réduire le risque d'événement CV,
- diminuer le risque CV global quel que soit le niveau des FDR.

Une approche du risque CV tout au long de la vie est importante car le risque CV et la prévention sont dynamiques et continuent à mesure que les patients vieillissent et/ou accumulent des comorbidités. Cela implique que, outre l'amélioration du mode de vie et la réduction des FDR chez les patients atteints de maladie CV établie et ceux qui présentent un risque accru de développer une maladie CV, les personnes en bonne santé de tous les âges devraient être encouragées à adopter un mode de vie sain. Les professionnels de santé jouent un rôle important en ce sens. Cependant une prise en charge des personnes à haut risque CV doit être complétée par des mesures de santé publique pour encourager un mode de vie sain.

Il convient de souligner que les systèmes de classification de risque tels que l'outil SCORE européen présenté précédemment ou le score de risque de Framingham américain ne sont pas applicables à l'HF. Tous les individus atteints d'HF doivent être considérés comme « à haut risque » pour la maladie cardiovasculaire étant donné que leur risque est élevé depuis la naissance.

3. L'Hypercholestérolémie Familiale (Youngblom et *al.*, 1993) (Turpin, 1999) (Nordestgaard et *al.*, 2013) (Bates, 2014)

3.1. Description

L'hypercholestérolémie familiale est une forme particulière et sévère d'hypercholestérolémie dépendante exclusivement d'un facteur génétique. Elle se caractérise par un taux de LDLc sanguin élevé qui provoque la formation de plaques d'athérome dans les artères et entraîne un risque accru de maladie coronarienne à un âge précoce. Elle peut se manifester par une angine de poitrine ou un IDM. L'AVC se produit plus rarement. Le cholestérol total est élevé et le HDLc est bas. Les triglycérides sont normaux et le sérum est clair.

Elle donne lieu à des dépôts de cholestérol, visibles à l'œil nu :

- Un arc cornéen blanc, grisâtre ou jaunâtre autour de l'iris qui n'a de valeur que s'il est retrouvé chez un sujet relativement jeune en particulier avant 45 ans. Il perd par ailleurs toute signification après l'âge de 60 ans.
- Un xanthélasma qui est une plaque jaunâtre légèrement en relief siégeant au niveau des paupières supérieures et/ou inférieures, au voisinage de l'angle interne de l'orbite.

- Plus rarement et seulement dans les hypercholestérolémies marquées pour lesquelles le LDLc dépasse en règle générale 3,50 à 4 g/L, des xanthomes qui sont des plaques ou des nodules jaunâtres au niveau de la peau ou des tendons formés par l'accumulation de cholestérol.

Les xanthomes tendineux siègent en deux zones d'élection : les tendons extenseurs des doigts de la main et les tendons d'Achille.

Exceptionnellement et surtout dans les formes dites homozygotes où le LDLc est situé entre 6 et 12 g/L, en plus des dépôts tendineux, on note des xanthomes cutanés qui peuvent siéger en n'importe quel point du revêtement cutané, mais plus spécialement au niveau des fesses, de la face postérieure des genoux et des coudes et dans les espaces interdigitaux. Ces formes homozygotes démontrent quasi expérimentalement la nocivité d'une augmentation importante du taux du cholestérol total plasmatique. Il s'agit en effet d'enfants qui feront, en l'absence de traitement efficace, des complications coronariennes avant l'âge de 20 voire 15 ans.



Figure 11 : Arc cornéen
(healtheappointments.com, 2018)



Figure 12 : Xanthélasma
(healtheappointments.com, 2018)



Figure 13 : Xanthomes cutanés (Turpin, 1999)

Ils ne sont pas toujours visibles à l'œil nu et peuvent parfois passer inaperçus. Il est donc important, quand le cholestérol est élevé, d'examiner avec attention ces endroits pour les détecter. Si leur présence est suspectée, ils peuvent être recherchés grâce à une échographie des tendons ou grâce à des examens plus poussés (tomodensitométrie ou IRM).

L'HF peut également donner lieu à des dépôts de cholestérol au niveau artériel, relativement parallèles au degré de l'hypercholestérolémie, situés :

- Au niveau des artères coronaires : la diminution du débit de perfusion du muscle cardiaque est mise en évidence par l'enregistrement électrocardiographique au repos et surtout lors d'une épreuve d'effort et au moindre doute par la scintigraphie myocardique d'effort et la coronarographie.
- Au niveau des artères cérébrales et des artères des membres inférieurs : les plaques d'athérosclérose plus ou moins développées sont bien visibles sur une échographie Doppler et seront plus visibles grâce à l'artériographie.

3.2. Diagnostic (OMS, 1998) (Cuchel et *al.*, 2014) (Farnier, 2015) (Sang-Hak, 2017) (HAS, 2017)

Sur le plan clinique, la concentration plasmatique de LDLc chez les patients qui ont une HF de type hétérozygote (HFHe) est souvent supérieure à 2,2 g/L avec une grande variabilité (de 1,9 à 4,0 g/L ce qui représente 4,9 à 10,3 mmol/L). Tandis que chez les patients ayant une HF de type homozygote (HFHo), elle sera bien supérieure à 5 g/L (12,9 mmol/L).

Le diagnostic est évoqué en cas de :

- concentration élevée de LDLc,
- parents porteurs d'une hypercholestérolémie familiale,
- dépôts extravasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux),
- accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux.

Le diagnostic doit être suspecté lorsque le LDLc est > 1,9 g/L (4,9 mmol/L) chez l'adulte et 1,6 g/L (4,1 mmol/L) chez l'enfant.

Il est recommandé de confirmer le diagnostic par un score établi sur les critères clinico-biologiques du Dutch Lipid Clinic Network ou si possible par une analyse génétique.

Le dépistage en cascade (recherche de la maladie chez les apparentés d'un patient) de l'hypercholestérolémie familiale est recommandé chez les apparentés du premier degré de patients avec hypercholestérolémie familiale diagnostiquée.

Une fois le diagnostic posé, un bilan lipidique régulier de suivi est recommandé afin de vérifier l'efficacité du régime et des traitements prescrits.

Les critères Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) sont recommandés par l'OMS afin d'établir le diagnostic clinique de HF (tableau 5). Parmi les personnes ayant un diagnostic certain ou probable de HF (DLCN > 5), et en particulier ceux qui ont un diagnostic clinique évident avec xanthome et/ou taux de cholestérol élevé, en plus d'une histoire familiale de maladie coronarienne prématurée, des tests de génétique moléculaire sont fortement recommandés.

En cas de probable HF ou d'HF avérée, le dépistage en cascade des membres de la famille du cas index connu utilisant soit la mesure du LDLc seule ou couplée avec un test génétique si la mutation est connue doit être réalisé pour les membres de la famille du 1^{er} degré (parents, frères et sœurs, enfants) et du 2^{ème} degré au niveau biologique (grands-parents, tantes et oncles, petits-enfants, neveux, nièces et demi-frères et sœurs).

Les causes secondaires de l'hypercholestérolémie doivent être exclues en déterminant que les enzymes hépatiques (hépatopathie cholestatique), la fonction rénale (syndrome néphrotique) et les hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie) sont normales et qu'il n'y ait pas d'hyperglycémie ou d'albuminurie. Une cause médicamenteuse doit également être exclue.

Tableau 5 : Critères du Network de la Dutch Lipid Clinic (Farnier et *al.*, 2013)

Critères pour établir un score (à chaque critère correspond un nombre de points)	Points
Antécédents familiaux	
- Parent du 1 ^{er} degré avec maladie coronarienne ou vasculaire prématurée (homme < 55 ans, femme < 60 ans)	1
- Parent du 1 ^{er} degré avec LDLc > 95 ^e percentile	1
- Parent du 1 ^{er} degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen	2
- Enfant < 18 ans avec LDLc > 95 ^e percentile	2
Antécédents personnels	
- Maladie coronaire prématurée (homme < 55 ans, femme < 60 ans)	2
- AOMI ou cérébrale prématurée	1
Signes cliniques	
- Xanthomes tendineux	6
- Arc cornéens avant 45 ans	4
Données biologiques	
- LDLc > 3,30 g/L (> 8,5 mmol/L)	8
- LDLc > 2,50 – 3,29 g/L (6,5 – 8,4 mmol/L)	5
- LDLc > 1,90 – 2,49 g/L (5,0 – 6,4 mmol/L)	3
- LDLc > 1,55 – 1,89 g/L (4,0 – 4,9 mmol/L)	1
Analyses génétiques	
- Mutation causale identifiée	8

Diagnostic	
Certain si	Score > 8
Probable si	Score 6 - 8
Possible si	Score 3 - 5

3.3. Prévalence (Benn et *al.*, 2016) (Ferranti et *al.*, 2016) (Sang-Hak, 2017) (Zamora et *al.*, 2017)

Les prévalences de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et de l'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été respectivement estimées à 1/500 et à 1/1 000 000 sauf dans les régions à taux élevé de consanguinité où la prévalence est proche de 1/100. Cependant des études récentes contredisent ces taux classiques : la prévalence a été signalée comme étant de 1/217 dans une très récente étude danoise de 2016 et 1/250 dans une étude américaine. On considère donc que la prévalence de l'HF hétérozygote est comprise entre 1/200 et 1/500. Seulement 1 % des cas seraient diagnostiqués en France. Or, sans traitement, le risque de maladie coronarienne est multiplié par 13, et environ 50 % des hommes et 30 % des femmes ont un événement coronarien mortel ou non avant respectivement 50 et 60 ans.

3.4. Génétique (Turpin, 1999) (Marduel et *al.*, 2010) (Hopkins et *al.*, 2011) (Nordestgaard et *al.*, 2013)

L'HF est une maladie monogénique autosomique dominante ce qui signifie qu'une seule copie du gène déficient (hétérozygote) entraîne une accumulation modérée de LDLc plasmatique, tandis que deux copies du même gène défectueux (homozygote) ou deux mutations co-existantes (hétérozygote composé) causent une accumulation importante en raison d'une clairance minimale ou absente du LDLc.

La transmission se fait sur un mode autosomique dominant, donnant lieu à la possibilité de formes hétérozygotes chez les descendants (un seul des parents est atteint d'une forme hétérozygote et 50 % des enfants auront la même forme) et de rarissimes formes homozygotes (les deux parents sont atteints d'une forme hétérozygote et 25 % des enfants auront une forme homozygote, 50 % une forme hétérozygote et 25 % seront indemnes).

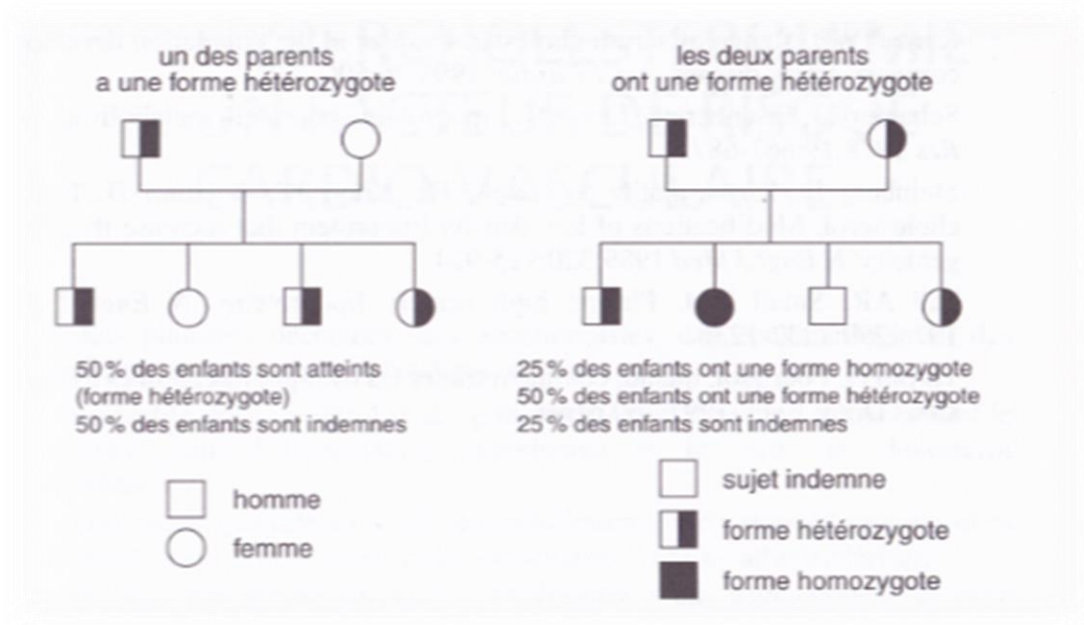


Figure 14 : Exemple de transmission autosomique dominante (Massy et *al.*, 2004)

80 % des cas d'HF seraient dus à une mutation au sein de l'un de ces 3 gènes : LDLR, APOB et PCSK9. Dans 20 % des cas le(s) gène(s) ne sont pas encore identifié(s).

Il existe cinq principaux mécanismes pour l'HF :

- Les récepteurs des LDL ne sont pas synthétisés du tout,
- Les LDL ne se lient pas adéquatement aux récepteurs des LDL à la surface des cellules en raison d'une anomalie de l'apoB ou du récepteur des LDL,
- Les récepteurs des LDL ne sont pas recyclés vers la membrane cellulaire en raison d'une mutation du gène PCSK9,
- Les récepteurs des LDL ne sont pas transportés adéquatement du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi en vue d'être exprimés à la surface cellulaire,
- L'endocytose du complexe des LDL liées aux récepteurs des LDL ne se fait pas adéquatement en raison d'une diminution de l'expression de la LDLRAP1 (Protéine Adaptatrice du Récepteur des LDL 1).

3.4.1. Mutations du gène LDLR (Marduel et *al.*, 2010) (Farnier et *al.*, 2013)

(Vaubourdolle, 2013) (Turgeon et *al.*, 2016) (Anhet, 2017)

Elles sont les plus fréquentes : environ 70 % des cas. Elles entraînent des anomalies de production ou de structure des récepteurs au LDL. Ces récepteurs se trouvent principalement dans les membranes des cellules hépatocytes, ils sont responsables de l'absorption du LDLc ce qui permet de l'éliminer du plasma. Les LDLr sont en partie ou totalement absents ou incapables de capter le LDLc. Celui-ci augmente alors anormalement dans le sang.

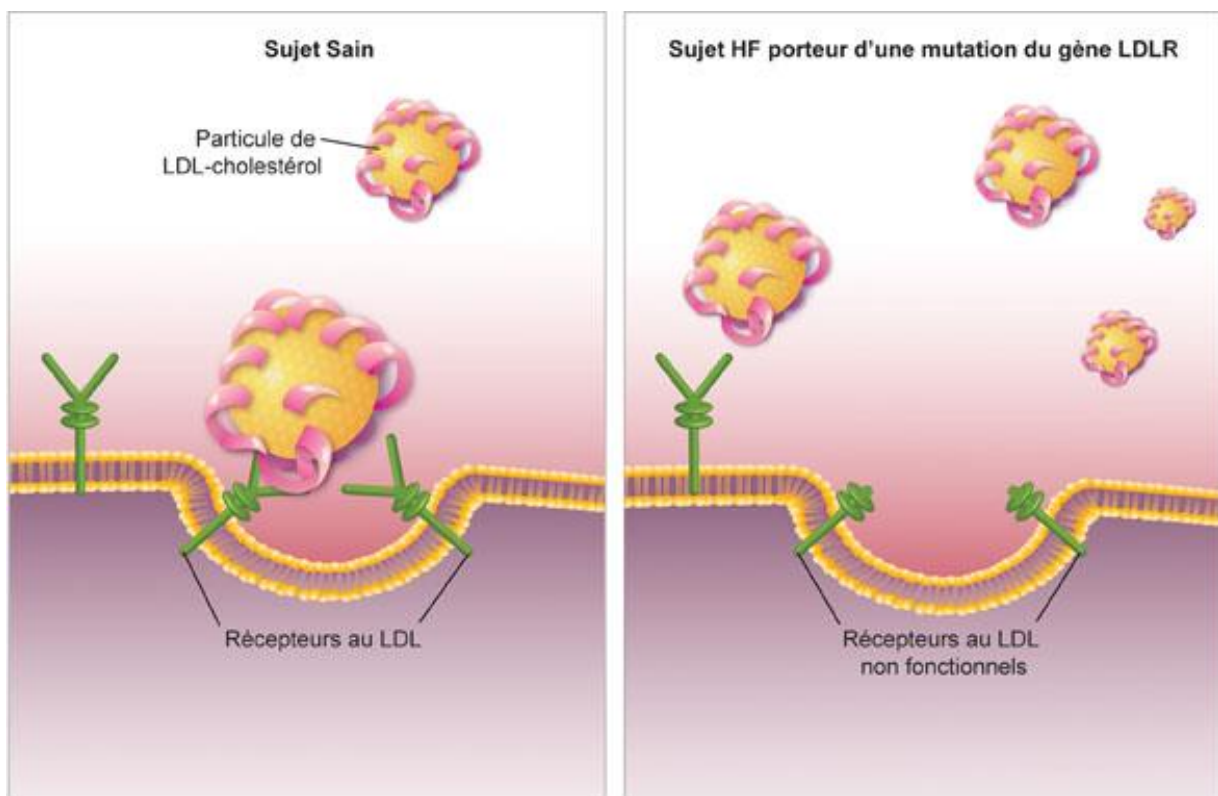


Figure 15 : Conséquence de la mutation du gène LDLR (Ahnet, 2017)

Deux formes existent selon l'état hétérozygote ou homozygote de l'affection. L'état homozygote se caractérise par l'atteinte fonctionnelle des LDLR (chromosome 19) provenant des deux parents. La liaison spécifique des LDL sur les cellules de ces malades est alors inférieure à 30 % de la normale. Parfois la liaison au récepteur est normale mais le complexe LDL-récepteur n'est pas internalisé dans la cellule (défaut d'internalisation).

Le type d'anomalie du récepteur peut être variable : le récepteur normal est en effet synthétisé dans le réticulum endoplasmique sous forme d'un précurseur de masse moléculaire 120 000 Da. Ce précurseur est ensuite modifié dans l'appareil de Golgi (addition de glycanes), pour atteindre sa forme définitive de masse moléculaire 160 000 Da. Celui-ci gagne alors la membrane plasmique. L'étude des récepteurs, grâce à des tests fonctionnels sur cellules, montre que plusieurs mutations différentes entraînant les mêmes perturbations phénotypiques peuvent être dépistées chez des sujets homozygotes. Actuellement, trois classes sont connues :

- Classe I : aucune synthèse de précurseur
- Classe II : précurseur détecté mais non transformé en récepteur définitif
- Classe III : précurseur détecté se transformant normalement en récepteur, mais n'apparaissant pas ou à une vitesse faible, à la surface de la cellule.

La diminution du nombre de récepteurs entraîne une augmentation du temps de séjour des LDL dans le plasma. La demi-vie des LDL est de 5 jours chez les homozygotes et de 3 jours chez les sujets normaux. Cet accroissement entraîne une élévation du taux de LDL. Mais il existe également une augmentation (faible ou nulle chez les sujets hétérozygotes, ou importante chez les homozygotes) de la synthèse des LDL. Cette synthèse pourrait provenir indirectement du foie, ou serait consécutive à un catabolisme accru des VLDL.

3.4.2. Mutations du gène de l'apo B100 (Civeira et *al.*, 2009) (Marduel et *al.* 2010) (Palacios et *al.*, 2012) (Vaubourdolle, 2013) (Anhet, 2017)

Cette mutation représente 6 à 8 % des cas d'HF. L'apo B est un composant essentiel du LDLc puisque c'est elle qui se lie au LDLc pour s'attacher au LDLr. Elle est impliquée dans la reconnaissance des particules de LDLc par les LDLr sur les cellules du foie. Un changement du 3500^{ème} acide aminé de l'apo B100 entraîne cette diminution de reconnaissance.

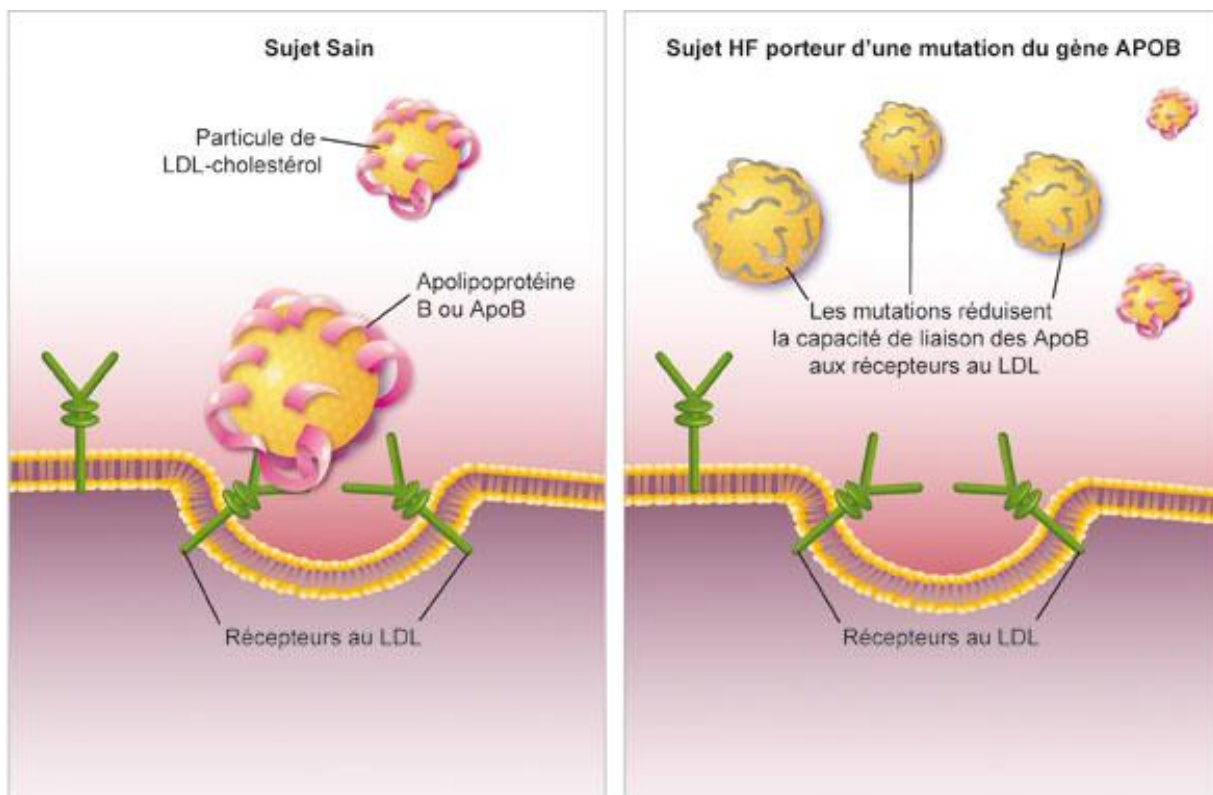


Figure 16 : Conséquence de la mutation du gène apo B (Anhet, 2017)

Chez les patients porteurs d'une mutation affectant le gène apoB, les LDLr ne reconnaissent pas le LDLc. Il n'est alors pas éliminé de la circulation sanguine. Son taux augmente donc anormalement et est responsable d'une persistance des LDL dans le plasma par défaut du catabolisme.

3.4.3. Mutations du gène PCSK9 (Marduel *et al.*, 2010) (Patni *et al.*, 2016)

(Anhet, 2017) (Sang-Hak, 2017) (Sharifi *et al.*, 2017)

Cette mutation représente environ 2 % des cas d'HF. PCSK9 est une protéine qui régule le nombre de LDLr en les dégradant. Par conséquent, un défaut génétique cause une élévation des niveaux de PCSK9 donc une diminution des LDLr sur les hépatocytes d'où une hypercholestérolémie. Si elle est mutée, elle peut favoriser la destruction ou la formation des LDLr.

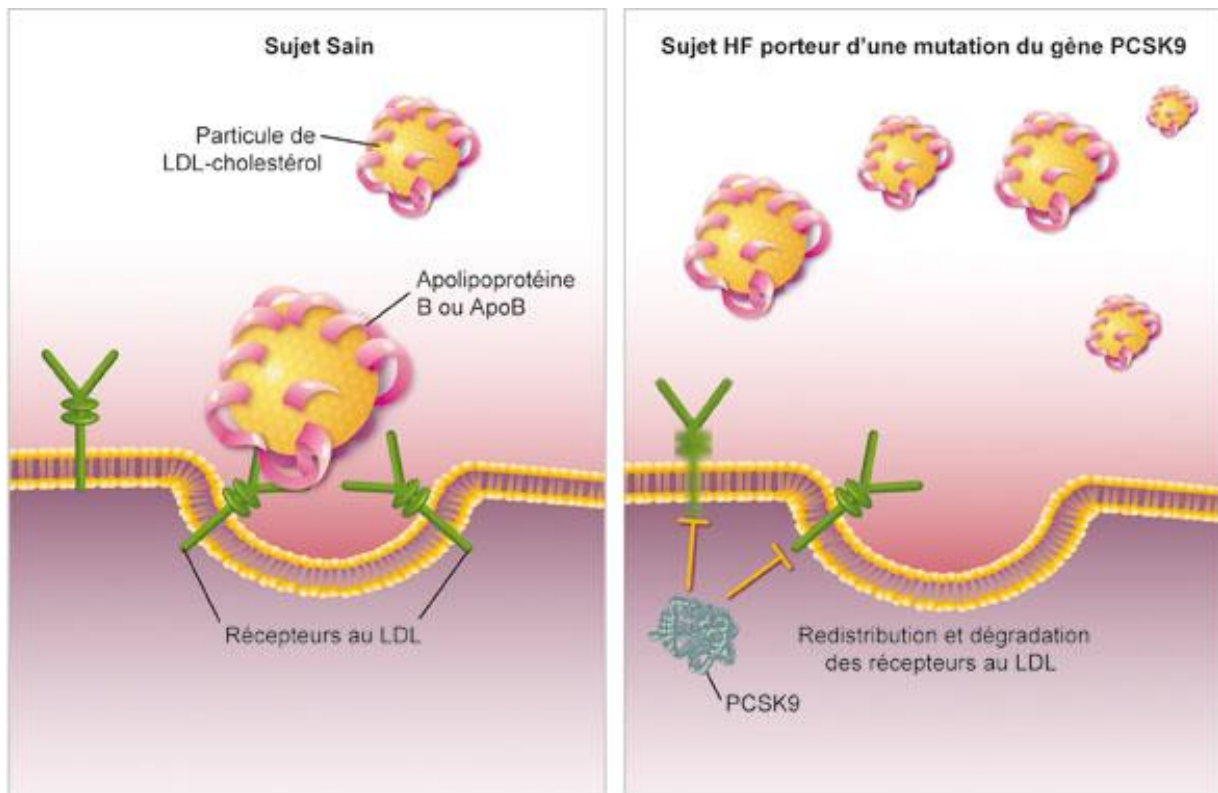


Figure 17 : Conséquence de la mutation du gène PCSK9 (Anhet, 2017)

Les mutations du gène PCSK9 rencontrées chez les patients atteints d'HF entraînent une destruction des LDLr et une diminution de leur nombre à la surface des cellules ce qui entraîne une moindre élimination du LDLc sanguin. Le taux de LDLc augmente alors anormalement.

Pour identifier le gène et la mutation responsable de l'HF, un génotypage peut être réalisé.

L'intensité du traitement dépend principalement du phénotype plutôt que du génotype. En d'autres termes, l'importance clinique du diagnostic génétique est limitée et le diagnostic clinique est souligné dans la pratique clinique réelle.

Actuellement plus de 1200 mutations ont été documentées dans le monde : celles-ci affectent tous les domaines fonctionnels de la protéine du récepteur au LDLc et comprennent des mutations de nucléotides simples, des variations du nombre de copies ainsi que des mutations d'épissage à travers le gène LDLR. La mutation Arg3500Gln est la seule impliquant l'apo B tandis que plus de 20 mutations différentes ont été détectées pour PCSK9.

La recherche des mutations du LDLR, Apo B, PCSK9 est maintenant disponible dans de nombreux pays. Cependant, environ 20 % des personnes ayant un diagnostic clinique d'HF n'auront pas de mutation causale détectable. Il est donc très probable qu'il y ait d'autres gènes clés impliqués dans cette maladie.

PARTIE II : PRISE EN CHARGE DU PATIENT ATTEINT D'HF

Les mesures diététiques et les modifications du mode de vie (activité physique, arrêt du tabac) sont dans les dyslipidémies en général, au premier plan. Cependant dans l'HF, les traitements médicamenteux sont mis au même plan que les modifications du style de vie. En effet, même avec une adhérence stricte, le régime alimentaire a peu d'impact sur la gravité de l'HF. C'est pourquoi, le patient atteint d'HF doit avoir une bonne hygiène de vie en plus d'être observant sur la prise de son ou ses traitement(s). Parfois la prise en charge médicamenteuse ne suffit pas à diminuer suffisamment le LDLc, la LDL aphasère devient alors nécessaire.

1. Prise en charge hygiéno-diététique (Bruckert et *al.*, 2015)

Une prise en charge diététique adaptée et individualisée, visant à modifier le comportement alimentaire, et associée à la pratique d'une activité physique régulière doit être encouragée chez les patients atteints d'HF.

Les interventions liées au mode de vie doivent être fortement promues comme interventions de première intention pour chaque sujet et peuvent s'appuyer sur un processus d'éducation thérapeutique mettant en jeu le diagnostic éducatif, à la phase motivationnelle, et au changement de comportement.

Tout sujet atteint d'hypercholestérolémie devrait prendre conscience de l'importance de son mode de vie et devrait s'approprier les changements nécessaires pour l'améliorer afin de devenir acteur de sa prise en charge.

Les conseils diététiques ont deux objectifs :

- Participer à la réduction du risque CV, indépendamment du profil lipidique,
- Contribuer à l'amélioration du profil lipidique.

1.1. Conseils diététiques (Estruch et *al.*, 2013) (Girardet et *al.*, 2011) (Maki et *al.*, 2014)

Ces conseils doivent tenir compte des habitudes alimentaires et des goûts des patients.

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. Ce « régime » doit reposer sur des recommandations d'équilibre alimentaire adaptées à l'âge. Il paraît donc primordial de convaincre le patient de modifier son alimentation et de lui donner des conseils adaptés et réalisables. L'équilibre alimentaire sera poursuivi même si l'objectif thérapeutique est atteint.

S'il est possible de produire des essais randomisés et contrôlés pour évaluer l'efficacité des médicaments sur la réduction du risque de survenue d'une maladie, cette tâche s'avère bien plus délicate pour les nutriments. On se confronte à la complexité des mécanismes d'action de ces nutriments ainsi qu'à la difficulté de les introduire de façon isolée au sein d'un régime diététique. Il est par exemple difficile d'étudier de façon distincte le rôle du cholestérol alimentaire, car les aliments qui en contiennent sont généralement riches en acides gras saturés. Cela rend donc particulièrement difficile la mise en évidence d'un lien précis entre tel ou tel composant nutritionnel et le risque de survenue d'une maladie CV.

1.1.1. Les acides gras (Dallongeville et *al.*, 2010) (Lecerf, 2007) (Mozaffarian et *al.*, 2006) (Reiner et *al.*, 2011) (Hooper et *al.*, 2011) (Astrup et *al.*, 2011) (Siri Tarino et *al.*, 2010) (Harris et *al.*, 2009) (HAS, 2017)

1.1.1.1. Nomenclature

En biochimie, les acides gras sont une catégorie de lipides qui comprend notamment les acides carboxyliques aliphatiques et leurs dérivés (acides gras méthylés, hydroxylés, ...) et les eicosanoïdes. Ces derniers dérivent de l'acide eicosapentaénoïque (oméga-3) ou de l'acide arachidonique (oméga-6) et ont souvent un rôle d'hormone. Ils constituent également des sources importantes d'énergie métabolique : les acides gras permettent aux êtres vivants de stocker environ 9 kcal par gramme de lipides. Ils sont stockés par l'organisme sous forme de triglycérides.

Les acides gras naturels possèdent une chaîne carbonée de 4 à 36 atomes de carbone (rarement au-delà de 28) et typiquement en nombre pair, car la biosynthèse des acides gras, catalysée par l'acide gras synthase, ajoute de façon itérative des groupes de deux atomes de carbone à l'acétyl-CoA.

Ils diffèrent entre eux notamment par la présence ou l'absence de double(s) liaison(s) carbone-carbone. On parle d'acide gras saturé lorsqu'il n'a pas de double liaison. On parle d'acide gras mono-insaturé lorsqu'il n'y a qu'une double liaison et d'acide gras poly-insaturé lorsqu'il y en a plusieurs. Si la première double liaison, est en 6^{ème} position à partir de l'extrémité méthyle ou parle d'acide gras oméga-6, si elle se trouve en 3^{ème} position on parle d'acide gras oméga-3. Les acides gras se différencient également par la longueur de leur chaîne carbonée et par la conformation spatiale des doubles liaisons (*cis* ou *trans*).

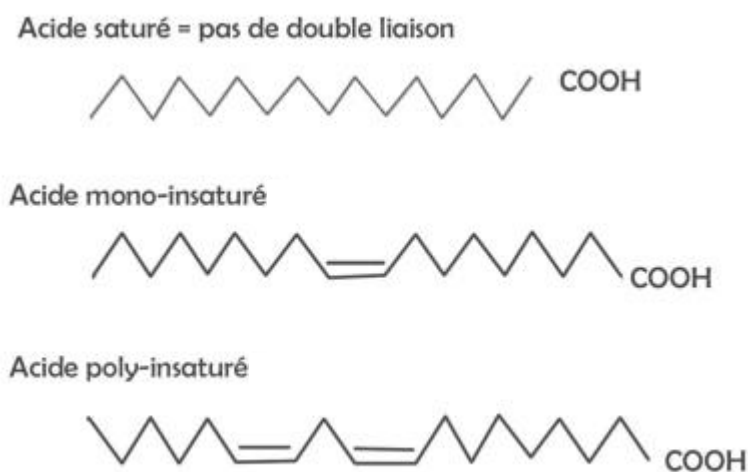


Figure 18 : Schémas d'acide gras (Hébert, 2013)

1.1.1.2. Acides gras mono et poly-insaturés

Les acides gras mono-insaturés en substitution des acides gras saturés ont un effet favorable sur le LDLc : des apports de 15 % des apports énergétiques totaux sont préconisés.

Les acides gras poly-insaturés oméga-6 agissent par un effet de rétrocontrôle sur les récepteurs aux LDL et atténuent l'effet hypercholestérolémiant des acides gras saturés. Ils abaissent le LDLc comparativement aux acides gras saturés.

Les acides gras poly-insaturés oméga-3 abaissent les triglycérides à jeun et en postprandial (dont on sait qu'ils sont athérogènes car ils induisent l'apparition de particules LDL petites et denses, plus oxygénables). Les acides gras poly-insaturés oméga-3 à très longues chaînes (EPA et DHA) élèvent modérément le HDLc et donc favorisent le transport inverse du cholestérol.

Par ailleurs, il est recommandé de favoriser les acides gras insaturés d'origine animale (volaille) et végétale qui sont source d'acides gras mono-insaturés oméga-9 sous forme d'acide oléique (huile d'olive) et d'AG poly-insaturés oméga-6 et oméga-3 (huile de soja, colza, noix, margarines avec oméga-6 et 3).

Les AG poly-insaturés se retrouvent sous forme de précurseurs essentiels : acide alpha-linolénique, oméga-3 et acide linoléique, oméga-6. Ils sont dits essentiels car ne pouvant pas être synthétisés par notre corps, ils doivent être apportés par l'alimentation. Les graines et les huiles de colza, noix et lin sont riches en acide alpha-linolénique. Alors que l'acide linoléique se trouve dans les graines et les huiles de tournesol, de soja et d'arachide. L'organisme est capable dans une certaine mesure, de synthétiser de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA) à partir de l'acide linoléique.

L'acide linoléique quant à lui est métabolisé en acide arachidonique qui est aussi directement apporté par la consommation de produits animaux (œufs, viande).

Il est conseillé d'augmenter l'apport en acides gras oméga-3 (acide linoléique, eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque, qui réduisent le cholestérol total et le LDLc et ont un effet antiagrégant plaquettaire) ; par exemple en consommant au moins 3 fois/semaine du poisson, dont une fois au moins du poisson dit « gras » (hareng, maquereau, sardine, ...).

1.1.1.3. Acides gras saturés

Il est recommandé de réduire les excès d'AG saturés car ils sont reconnus pour augmenter le cholestérol total et le LDLc.

Ils augmentent le LDLc via une réduction de l'activité des récepteurs aux LDLc et une augmentation de la synthèse hépatique de LDLc. Que leur origine soit animale (produits carnés gras, produits laitiers non écrémés : fromage, beurre...) ou végétale (huile de palme, palmiste, coprah...).

Les acides gras polyinsaturés abaissent le LDLc quand ils remplacent les acides gras saturés. Apportés en excès sous forme d'huile végétale (acides gras n-6), ils déséquilibrent la balance des apports AGn-3/AGn-6. Il est souhaitable que le ratio soit accru au détriment des acides gras saturés : ils ne devraient représenter que 10 % au plus (moins de 8 % idéalement) des apports caloriques quotidiens.

1.1.1.4. Acides gras *trans*

Les acides gras *trans* sont tous des acides gras mono et poly-insaturés présentant au moins une double liaison de configuration *trans*. Ils sont soit issus de l'hydrogénation partielle des matières grasses et présents dans certains produits industriels (viennoiseries, pâtisseries, biscuits, barres chocolatées, plats cuisinés...), soit produits naturellement par les ruminants et retrouvés dans des produits animaux (produits d'origine laitière, viande de ruminants). Il est recommandé que la consommation de ces acides gras *trans* ne dépasse pas 1 % de l'apport énergétique total étant donné qu'ils favorisent l'augmentation du LDLc et la diminution du HDLc.

1.1.2. Les fibres (Roberfroid et *al.*, 2008) (Reiner et *al.*, 2011) (Lecerf, Schlienger, 2016) (Whitehead et *al.*, 2014)

En fonction des critères physico-chimiques, on distingue les fibres insolubles (cellulose, lignine, certaines hémicelluloses) et les fibres solubles (certaines hémicelluloses, glucanes, pectines, gommes, fibres d'algues, ...). Les fibres selon leur nature soluble ou insoluble, pourront exercer des effets physiologiques et métaboliques variables.

Schématiquement, les fibres solubles sont des glucides complexes non digestibles provenant de produits d'origine végétale. Elles ont la capacité de se solubiliser dans le bol alimentaire et les contenus digestifs en donnant des solutions plus ou moins visqueuses et forment une sorte de gel. Elles agissent au niveau de l'intestin grêle en réduisant l'absorption des lipides et du cholestérol. Le caractère visqueux de certaines fibres alimentaires leur permet de se lier au cholestérol intestinal pour limiter son absorption. Leur action s'étend à la bile, en altérant sa composition et en augmentant la perte fécale des acides biliaires.

Tandis que les fibres insolubles restent en suspension et concourent à augmenter le volume du contenu digestif. Par l'augmentation du volume des selles, elles stimulent ainsi les contractions intestinales. En accélérant le transit et la fréquence des selles, elles permettent de lutter contre la constipation.

Les fibres solubles sont les plus actives sur le métabolisme des lipides et le statut insulinémique post-prandial. Il paraît donc important d'élaborer des préparations alimentaires avec des sources de fibres solubles et dont les effets ont été démontrés chez l'homme (son d'avoine, β -glucanes présents notamment dans l'avoine et l'orge, psyllium, pectines présentes notamment dans les pommes et les agrumes, gomme de guar, certaines fractions glucidiques complexes).

Elles ne sont ni digérées, ni absorbées dans l'intestin grêle. L'effet moyen attendu est une réduction du LDLc de 3 à 5 % avec un apport de 10 g de fibres visqueuses ou solubles par jour.

En 2014, une méta analyse sur l'effet hypocholestérolémiant d'un apport de plus de 3 g par jour de β -glucanes issus de l'orge au travers de 28 essais randomisés et contrôlés a mis en évidence une réduction du LDLc et du cholestérol total.

Sur la base des données expérimentales et épidémiologiques disponibles, il est recommandé de consommer au minimum 25 g de fibres par jour et « 5 g + âge » chez l'enfant.

Les conseils suivants permettent l'intégration des fibres dans une alimentation pauvre en matières grasses saturées :

- Opter pour les céréales complètes et les produits céréaliers complets ou semi complets (pain complet, riz complet, pâtes complètes), les noix et les graines. Plus les céréales sont raffinées, moins la teneur en fibres est importante. Concrètement, il faut remplacer le pain blanc par du pain d'avoine au son.

Les céréales non raffinées, les légumes secs et les légumineuses ont l'avantage d'être une source de fibres et d'apporter des vitamines du groupe B associées à une baisse du taux d'homocystéine. Riches en protéines et pauvres en lipides, ces aliments sont bien adaptés pour assurer les besoins énergétiques des sujets dont le cholestérol est élevé.

- Consommer chaque jour des fruits frais ou secs avec la peau, en privilégiant ceux riches en pectine : pomme, poire, pêche, baies (framboises, mûres). Les fibres des fruits et légumes sont composés d'environ 1/3 de fibres solubles. Les légumes et les fruits sont intéressants pour leur rôle anti-oxydant par apport de vitamine C et de caroténoïdes. Ils permettent de baisser l'apoB d'autant plus que son taux initial était élevé.

Il est conseillé de privilégier la consommation de légumes par rapport à celle de fruits car des apports élevés en fruits ou en jus de fruits peuvent majorer les hypertriglycérémies.

- Baser l'alimentation sur des légumes crus ou cuits et des légumineuses (lentilles vertes ou corail, pois chiches, pois cassés, haricots rouges ou blancs, fèves ...). Les légumes secs sont composés d'environ 1/4 de fibres solubles.
- Ajouter du psyllium ou du son de blé dans l'alimentation, par exemple dans un yaourt ou du fromage blanc.
- Agrémenter les salades, les crudités, les compotes ou les mueslis maison de noix et de graines (de lin par exemple) écrasées ou broyées.
- Boire suffisamment tout au long de la journée pour que les fibres solubles puissent agir pleinement.
- Tous ces aliments riches en fibres sont à réintroduire progressivement, selon la tolérance intestinale, pour ne pas déstabiliser le système digestif. La cuisson rend les fibres plus digestes, il faut commencer par des légumes cuits plutôt que crus.

1.1.3. Les stérols végétaux (Anses, 2014)

Les phytostérols désignent des composés de structure proche du cholestérol naturellement présents dans la fraction lipidique des plantes.

1.1.3.1. Mécanisme d'action

Les phytostérols et leurs dérivés phytostanols, entrent en compétition avec le cholestérol lors de la formation de micelles avec une affinité plus grande. Cela va permettre de diminuer la solubilité micellaire du cholestérol et donc de réduire le taux de captation du cholestérol. Cela va accroître l'élimination fécale du cholestérol et réduire son absorption intestinale. Il en résulte une diminution du cholestérol libre dans les hépatocytes et par voie de conséquence, une augmentation de l'expression des récepteurs aux LDL et donc une diminution du cholestérol plasmatique.

Ils sont principalement représentés par des dérivés du cholestérol portant une fonction méthyle (campestérol, stigmastérol, brassicastérol) ou éthyle (β -sitostérol) sur la chaîne latérale, qui peuvent additionnellement avoir perdu la double liaison présente sur le cycle (campestanol et sitostanol, respectivement).

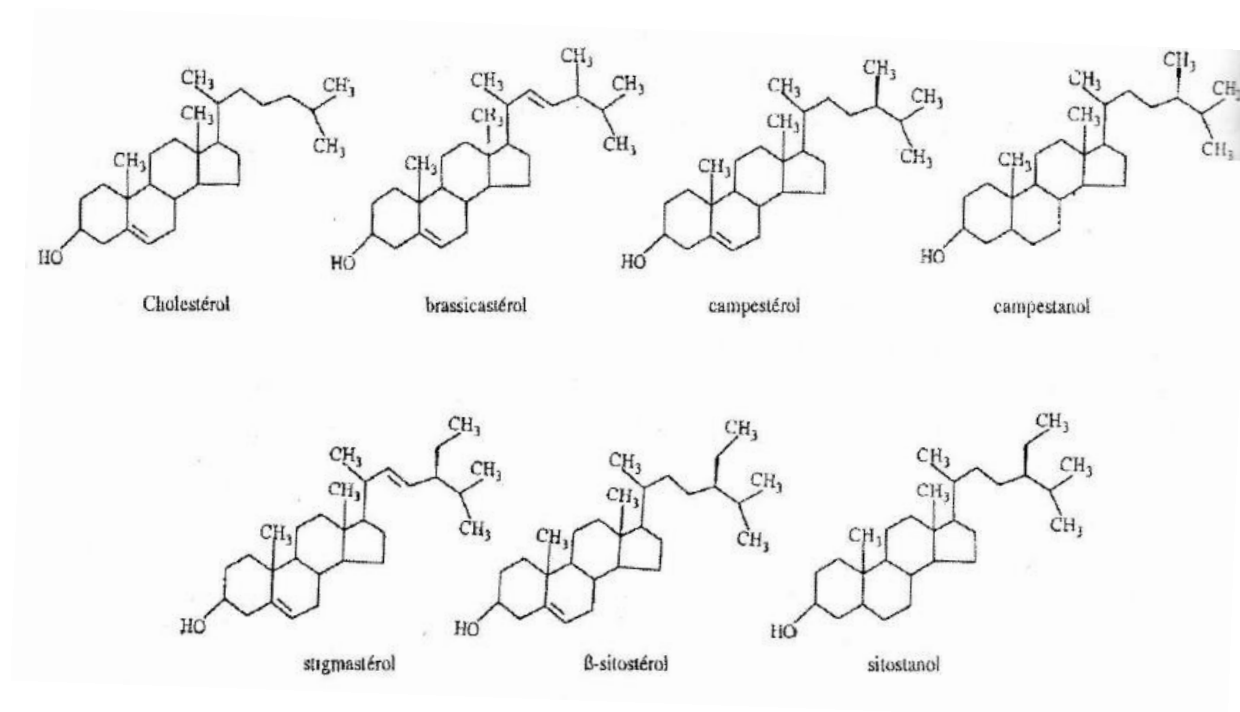


Figure 19 : Structure des stérols et stanols (Roberfroid et *al.*, 2008)

1.1.3.2. Où les trouver ?

Ils sont présents notamment dans les huiles végétales, les légumes, les fruits frais, les châtaignes, les céréales et les légumineuses.

Jusqu'à ces dernières années, il n'y avait pas de moyen pratique pour élever notablement la consommation de phytostérol et donc le rapport stœchiométrique phytostérol/cholestérol. Adopter une alimentation de type végétarien était efficace mais jouait surtout sur une très forte baisse de l'ingestion du cholestérol. Enrichir des préparations alimentaires était à priori possible mais cette approche s'est heurtée pendant longtemps à l'insolubilité de ces molécules en phase aqueuse et leur relative faible solubilité dans les lipides. De nouvelles stratégies développées récemment redonnent un nouvel intérêt à cette démarche, en particulier par les préparations enrichies en phytostérols estérifiés. L'extraction à échelle industrielle des phytostérols du bois, puis du soja puis d'autres sources encore, combinée à leur estérification par des acides gras à chaîne longue leur confère une très grande solubilité dans les lipides. Cela a totalement modifié la situation en donnant naissance à une nouvelle génération d'aliments fonctionnels : les margarines enrichies en phytostérols estérifiés de bois (Raisio Benecol) ou de soja (Unilever), puis de préparations laitières (Danone) ou de boissons.

1.1.3.3. Etudes sur les phytostérols (Moruisi et *al.*, 2006) (Katan et *al.*, 2003) (Hendriks et *al.*, 1999) (Musa-Veloso et *al.*, 2011)

Chez les patients ayant une HF, plusieurs études ont évalué spécifiquement l'intérêt des phytostérols. La méta-analyse de Moruisi a regroupé six études au cours desquelles des sujets d'âge variable (2 à 69 ans) consommaient quotidiennement une margarine enrichie en stérols ou stanols végétaux (2,3 g/jour de produit actif en moyenne). La baisse du LDLc était de l'ordre de 10-15 %, donc semblable aux données recueillies chez des sujets normaux ou discrètement hypercholestérolémiques.

Des études scientifiques ont montré que la baisse du cholestérol occasionnée par les stérols végétaux est dose dépendante. L'effet optimal est obtenu pour une ingestion quotidienne d'environ 2 g de phytostérols. Il semble que des rations de stérols végétaux supérieures à 3 g/jour n'augmentent pas significativement l'effet hypocholestérolémiant.

La baisse du LDLc se situe entre 7 et 10 %, dès 2 à 3 semaines de consommation quotidienne, alors qu'il n'y a pas ou peu d'effet sur les TG et le HDLc.

L'intensité de la baisse du cholestérol sous stérols végétaux est assez variable selon les personnes et il n'existe donc pas de facteur prédictif simple. L'effet est globalement plus important chez les sujets dits « hyperabsorbeurs » qui représentent environ 15 % de la population.

1.1.3.4. Chez les enfants (Amundsen et *al.*, 2002)

Les enfants atteints d'HF ont un risque de maladie cardiovasculaire supérieur à la moyenne. Les modifications diététiques sont un élément essentiel de la prise en charge de ces enfants, car les résines fixatrices d'acides biliaires posent un problème d'observance en raison de leur mauvais goût.

Une étude a démontré l'efficacité d'une prise quotidienne de 1,5 g/jour de stérols végétaux chez des enfants ayant une HF et suivant un régime hypocholestérolémiant. Ces mesures ont permis d'obtenir une réduction significative du LDLc d'environ 10 %.

1.1.3.5. Chez les femmes enceintes (Laitinen et *al.*, 2008)

L'emploi de produits enrichis en stérols/stanols végétaux est classiquement contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante, en raison de l'absence de données sur l'innocuité des molécules.

Néanmoins, une étude de 2008 a testé l'impact d'une margarine contenant des stanols végétaux sur les marqueurs de synthèse et d'absorption du cholestérol. La consommation moyenne était de 1,1 g de stanols pendant la grossesse puis de 1,4 g un mois après l'accouchement. Aucun impact de la supplémentation en stanols n'a été observé en ce qui concerne la gestation et la croissance du bébé pendant la première année. En revanche, la concentration plasmatique rapportée au cholestérol était réduite chez l'enfant. Cette étude préliminaire montre l'absence d'effets « graves » d'une supplémentation en stanols lors d'une grossesse. Toutefois, la baisse du β -carotène notée chez l'enfant justifie des précautions d'emploi et la réalisation d'études complémentaires.

1.1.3.6. Sécurité des stérols (Bruckert *et al.*, 2015) (Plat, 2005) (Lecerf, Schlienger, 2016) (De Jong *et al.*, 2008) (Nordestgaard *et al.*, 2013) (Wiegman *et al.*, 2015)

L'autorité européenne de sécurité des aliments a notamment confirmé la sûreté des aliments enrichis en phytostérols à l'issue d'un processus d'approbation des données de sécurité appelé « Novel Food ». Les autorités européennes ont également confirmé l'allégation de santé suivante : « Il a été démontré que les stérols végétaux réduisent le taux de cholestérol sanguin. Une cholestérolémie élevée constitue un facteur de risque de développement d'une maladie cardiaque coronarienne » (Règlement CE N° 983/2009). Cependant, il ne semble pas justifié de recommander une consommation habituelle à des sujets normocholestérolémiques.

On doit noter que la consommation de phytostérols ne doit être proscrite que chez un nombre très limité de personnes (quelques dizaines réparties en 18 familles en 1992) qui ont une sitostérolémie (teneur élevée en phytostérols sanguins) à cause d'un défaut de régulation de l'absorption des stérols. Ces personnes sont à haut risque CV. Une mention spéciale dans les informations nutritionnelles présentes dans l'étiquetage pourrait être souhaitable.

La diminution possible des taux de caroténoïdes et de vitamines liposolubles par les stérols/stanols peut être évitée grâce à une alimentation équilibrée et riche en ces nutriments.

La société européenne d'athérosclérose les recommande notamment en cas d'HF.

Cependant les aliments enrichis en phytostérols exercent un effet hypocholestérolémiant mais n'ont pas fait leurs preuves sur le risque CV, puisque la prévention de l'athérome par les phytostérols n'a été rapportée que chez l'animal. Leur utilisation reste discutée du fait de l'absence d'étude d'intervention portant sur les événements CV.

Les compléments alimentaires et les aliments enrichis sont intéressants mais ils ne sont pas suffisamment encadrés par la législation pour être une alternative fiable et l'efficacité sur le taux de cholestérol de chaque produit est mal établie.

1.1.4. Soja (Reiner et *al.*, 2011) (Anderson et *al.*, 2013)

Le soja et certaines légumineuses ont un effet hypocholestérolémiant, qui serait en relation avec la nature des protéines végétales et la présence de fibres, indépendamment de leur pauvreté en lipides ou en cholestérol. En effet la consommation de 25 g de protéines de soja par jour permettrait de diminuer le LDLc de 3 à 5 %. On peut recommander au patient de remplacer une partie des apports en protéines animales par des produits à base de soja (viandes, charcuteries, boissons, ...).

Cependant l'American Heart Association a nuancé ces résultats en émettant l'hypothèse suivante : « le remplacement des produits laitiers riches en acides gras saturés et en cholestérol par ces protéines serait indirectement à l'origine de la diminution du risque CV ».

Par ailleurs, en 2005 l'Afssaps a appelé à la vigilance concernant les isoflavones que contiennent les légumineuses notamment pour les personnes atteintes d'hypothyroïdie et d'antécédents familiaux ou personnels de cancer du sein. La consommation quotidienne est limitée à 1 mg/kg. Il est donc recommandé aux patients concernés de vérifier la teneur en isoflavones sur les étiquettes des aliments à base de soja compte tenu de la grande variabilité de la concentration d'un aliment à l'autre.

1.1.5. Cholestérol alimentaire (Hansel, Giral, 2015)

La restriction en cholestérol alimentaire (< 300 mg/jour en prévention primaire et < 200 mg/jour en prévention secondaire) et en graisses saturées au profit des graisses polyinsaturées préconisées jusqu'au milieu des années 90 par les sociétés savantes de cardiologie, a laissé la place à une alimentation plus nuancée. En effet, ce régime baisse le cholestérol total mais aussi le HDLc. Un excès d'acides gras polyinsaturés majore la peroxydation des lipoprotéines LDL, ce qui les rend plus athérogènes. En revanche, les acides gras monoinsaturés dont l'acide oléique sont tout aussi efficaces pour baisser le cholestérol total et le LDLc sans risque de baisser le HDLc. Les apports lipidiques conseillés sont proches de ceux préconisés dans le cadre de l'équilibre alimentaire dans la mesure où, en définitive, un régime pauvre en cholestérol n'a pas fait ces preuves dans la prévention de l'athérosclérose.

Un régime hypocholestérolémiant n'est pas un régime sans graisses : elles représenteront 30 % de la ration calorique (1 g de lipides/kg/jour) dont 1/3 d'AG polyinsaturés, 1/3 d'AG monoinsaturés et 1/3 d'AG saturés.

Les conseils à donner aux patients sont les suivants :

- Diminuer les aliments riches en cholestérol : limiter la consommation de cholestérol alimentaire reste une recommandation légitime en cas d'hypercholestérolémie même si cette recommandation se situe en seconde ligne après les conseils qui visent à substituer les aliments riches en acides gras saturés par ceux qui contiennent des acides gras mono et poly-insaturés. En effet le doute concernant l'intérêt de réduire le cholestérol alimentaire persiste puisque l'impact semble dépendre de la qualité des AG consommés.
- Diminuer globalement la consommation quotidienne en lipides dont l'apport calorique ne doit pas dépasser 30 à 35 % de la ration calorique quotidienne (en fonction du poids).
- Diminuer l'apport de graisses saturées par restriction des graisses d'origine animale (beurre et autres corps gras riches en acides gras saturés, charcuteries, viandes grasses, lait et laitages non écrémés, quiches, pizzas, brioches, croissants, pains au lait ou au chocolat, pâtisseries, glaces au lait, sauces du commerce) : privilégier le poisson, le lait écrémé et les laitages à 0 % de matière grasse (MG). Préférer les viandes blanches : veau, dinde, poulet.
- La consommation de viande rouge et le choix des morceaux sont associés à une augmentation du risque CV indépendamment de l'apport en acides gras saturés : la consommation doit donc être modérée, idéalement à moins de 500 g par semaine ce qui peut également avoir un impact favorable sur d'autres pathologies (par exemple certains cancers).
- Utiliser pour l'assaisonnement et la cuisson des aliments, des graisses riches en AG polyinsaturés (huiles linoléniques et linoléiques, margarines riches en AG oméga 3, margarines riches en stérols végétaux) et en AG mono-insaturés (huile d'olive, graisse d'oie).
- Réduire ou normaliser le poids corporel par un régime hypocalorique pour toute hyperlipidémie associée.

- Diminuer l'apport de cholestérol à moins de 300 mg/jour au lieu des 500 à 750 mg/jour habituels, en supprimant les aliments riches en cholestérol présents dans le tableau 6 suivant :

Tableau 6 : Aliments riches en cholestérol (mg pour 100g) (Vital Durand, Le Jeunne, 2018)

Cerveille : 2 600	Foie et ris de veau : 250 – 320
Jaune d'œuf : 1 500 ... soit pour un jaune d'œuf : 270	Beurre (même « allégé ») : 250
Foies et huiles de poissons : 300 – 800	Crème fraîche : 110
Caviar et œufs de poissons : 440	Margarines ordinaires, lard, saindoux : 100
Abats (sauf foie et ris de veau) : 450 – 700	Fromages : > 45 % MG : 100
Foie gras : 380	Charcuteries, viandes grasses : 100
Têtes des crustacés : 100 – 180	

1.1.6. Alliacées (Bourre, 1997)

Les alliacées sont utiles pour la santé cardiovasculaire. En effet, ail et oignon ont un effet anti-agrégant. L'absorption d'oignon cru s'accompagne d'une diminution de l'agrégation plaquettaire et d'un allongement du temps de saignement, même après absorption d'un repas hyperlipidique (effet semblable à celui de l'aspirine). Ceci serait dû à l'huile essentielle de la plante et à ses composés soufrés, et cet effet ne serait pas supprimé par la cuisson. L'ail séché conserve la même action.

1.1.7. Alcool (Rimm et *al.*, 1999) (Zheng et *al.*, 2015) (Lecerf, Schlienger, 2016)

La consommation d'alcool, qui est un toxique et une drogue, ne peut pas être encouragée et ne doit pas dépasser 3 verres par jour chez l'homme (30 g / jour) et 2 verres par jour chez la femme (20 g / jour) à condition que les niveaux de TG ne soient pas élevés.

Mais force est de reconnaître que les données observationnelles sont constantes et cohérentes quant à l'effet cardio-cérébro-protecteur d'une consommation à petites doses, surtout au cours du repas, celle-ci étant associée à une augmentation des taux de HDLc. Au-delà des quantités précédemment citées, le bénéfice s'inverse, et le risque augmente du fait de la toxicité de l'alcool et de son effet hypertenseur. La consommation d'alcool n'est donc pas déconseillée dans une perspective de prévention CV compte tenu de l'association établie avec un abaissement modéré de ce risque. Cependant cette relation n'a pas fait la preuve d'une causalité et les méta-analyses des études observationnelles ne montrent pas de baisse significative de la mortalité CV.

Le vin est riche en polyphénols, notamment en resvératrol, le rouge plus que le blanc. Ceci lui confère un intérêt sur la prévention CV, en raison de l'effet antioxydant et de l'effet bénéfique sur la dysfonction endothéliale. Cependant d'après la HAS toute consommation d'alcool (vin, bière, ...) doit être fortement découragée.

1.1.8. Sel (HAS, 2017) (He et *al.*, 2013) (Li et *al.*, 2017) (Juneau, 2017)
(Fondation Cœur et artères, 2018)

Il a été clairement démontré qu'une consommation abusive de sel pouvait notamment entraîner une HTA. Afin de participer à la réduction du risque CV, il est recommandé de réduire les apports en sel, mais en évitant le régime désodé strict.

L'ensemble des associations médicales de cardiologie, tout comme l'OMS préconisent une baisse importante de l'apport en sel, aux environs de 5 grammes par jour comparativement aux 9 à 12 grammes qui sont actuellement consommés quotidiennement dans la plupart des pays.

Le sel est du chlorure de sodium : 1 gramme de sodium équivaut à 2,5 grammes de chlorure de sodium, donc de sel. Pour connaître la véritable teneur en sel des aliments industriels, il faut multiplier par 2,5 le taux de sodium indiqué sur l'étiquette (ou par 0,4 pour convertir le sel en sodium). Ainsi, ne pas dépasser 5 grammes de sel par jour revient à ne pas dépasser 2,4 grammes de sodium par jour.

Le patient doit réduire la quantité de sel utilisée pour l'assaisonnement alimentaire, pour cela il peut utiliser des épices et aromates. Les aliments riches en sodium dans le tableau 7 suivant sont à éviter.

Tableau 7 : Aliments riches en sodium (Vital Durand, Le Jeune, 2018)

Aliments (pour 100 g)	Mg de sodium	Mg de NaCl
Eaux gazeuses (1L)	180 – 1 700	450 – 4 250
Viandes et poissons salés ou fumés ou séchés	2 000 – 4 000	5 000 – 10 000
Olives	2 000 – 3 000	5 000 – 7 500
Charcuteries	800 – 2 500	2 000 – 6 250
Crevettes	1 600	4 000
Crustacés	300 – 400	750 – 1 000
Cornichons – câpres	1 200 – 1 600	3 000 – 4 000
Saucissons – biscuits salés	1 000 – 1 500	2 500 – 3 750
Jambon blanc	1 000	2 500
Fromages – saucisses	600 – 1 000	1 500 – 2 500
Poissons en conserve	540 – 760	1 350 – 1 900
Pain et biscottes	300 – 400	750 – 1 000

Le sel « visible » ne représente qu'une faible part (10 à 20 %) du sel que nous consommons. Pour éviter les excès, il faut avoir la main légère en cuisine et évitez de resaler à table.

Le sel dit « caché » est celui présent à l'état naturel dans les produits ou ajouté lors de la fabrication. On en trouve dans beaucoup de produits courants comme le pain, les fromages, les charcuteries, les condiments (moutarde, bouillon, câpres...) ou encore dans les préparations du type plats cuisinés, soupes, jus de légumes, biscuits, viennoiseries... Pour en diminuer la consommation, il faut comparer les étiquettes sur les emballages choisir les produits les moins salés et diminuer les quantités consommées.

1.1.9. Le régime méditerranéen (Estruch et *al*, 2013) (Lecerf, Schlienger, 2016) (Anderson et *al.*, 2013) (Estruch et *al.*, 2016) (HAS, 2017)

Ce sont les recommandations consistant à mettre en place une diététique de type méditerranéen qui ont le niveau de preuve le plus élevé actuellement.

Des études d'intervention sur des populations importantes : PREDIMED (PREvention con DIeta MEDiaterranea) ont montré une réduction du risque métabolique et CV grâce à ce régime.

Le régime méditerranéen traditionnel correspond au mode alimentaire des pays et régions du pourtour méditerranéen. Le régime crétois étant le mode alimentaire méditerranéen de référence. Il est marqué par des apports énergétiques modérés, une grande diversité alimentaire, le recours aux aliments locaux et une prédominance d'aliments végétaux. Il se caractérise par une consommation régulière d'huile d'olive et d'oléagineux (noix, noisettes, amandes, pistaches, noix de cajou, ...) ceux-ci sont riches en acides gras insaturés, en stérols végétaux et en micronutriments puisqu'ils contiennent notamment de la vitamine E. Un apport de 30 g d'amandes (ou d'autres oléagineux) chaque jour peut être recommandé sans risque d'un gain de poids, pour une réduction espérée de 5 à 7 % du LDLc.

La part des produits animaux est modeste mais n'est pas nulle, elle peut comporter de l'agneau, du mouton, du bœuf, de la volaille, du porc, du lapin...

La consommation de céréales est faite de blé (couscous, boulgour, pain levé ou non), d'orge et plus rarement de riz. Une large place est donnée aux légumes, fruits locaux et de saison : figue, olives, oignon, ail ... Une place importante est laissée aux légumes secs : pois chiches, lentilles, haricots, fèves, ... ainsi qu'aux épices. Une consommation modérée de poisson, une faible consommation de produits laitiers, de viande rouge, de viandes transformées et de sucreries (un excès de sucres simples diminue le HDLc). Le vin étant consommé avec modération avec les repas. Ces choix alimentaires devraient être recommandés pour la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.

En effet, la consommation de grandes quantités de fruits et légumes (5 fruits et légumes par jour pour une quantité totale journalière de 400g) de différents types permet de fournir une quantité suffisante et une variété de minéraux, de vitamines et d'antioxydants, et d'apporter des polyphénols. De nouvelles preuves s'accumulent sur les effets bénéfiques possibles de ces composés présents dans l'huile d'olive, le vin rouge, le café, le thé, le soja et le cacao, sur l'inflammation et la fonction endothéliale, ainsi que leur influence positive sur les TG plasmatiques.

1.2. Tabac (Bourre, 1997) (Maeda et *al.*, 2003)

Il est indispensable d'arrêter de fumer et de ne pas s'exposer au tabac. La diminution du HDLc est le phénomène le plus constant parmi les modifications des lipides plasmatiques, elle est corrélée au nombre de cigarettes fumées : comparativement aux non-fumeurs, pour 20 cigarettes par jour, le HDLc est inférieur de 0,053 g/L chez l'homme et de 0,086 g/L chez la femme. Cette néfaste réduction est indépendante de l'âge, du poids, de la consommation d'alcool, de l'exercice physique, du statut hormonal des femmes. Elle est potentialisée par les contraceptifs et est favorisée par des conditions diététiques médiocres. Alors que l'activité physique augmente normalement le HDLc, cet effet favorable ne s'opère pas chez le fumeur. Il en va de même pour le café, dont la consommation réduit le HDLc chez le fumeur, mais pas chez le non-fumeur. Le sevrage tabagique présente des avantages évidents sur le risque cardiovasculaire global et plus particulièrement sur le HDLc, cependant une attention particulière devrait être accordée afin de prévenir le gain de poids chez les personnes qui arrêtent de fumer.

1.3. Activité physique (Cuchel et *al.*, 2014) (Lecerf, Schlienger, 2016)

Il est recommandé de lutter contre la sédentarité, de promouvoir l'activité physique et d'encourager l'activité sportive.

Tous les patients, indépendamment de leur santé, forme ou niveau d'activité devraient être encouragés à augmenter progressivement leur niveau d'activité. L'activité physique est recommandée pour la population entière (excepté s'il existe une contre-indication due à une maladie).

Les personnes ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire devraient consulter leur médecin avant d'avoir une activité physique intense. L'activité physique chez les coronariens est recommandée mais doit être encadrée par une surveillance spécifique (test d'effort, réadaptation cardiovasculaire). Comme la sténose aortique peut précipiter l'angine et la syncope à l'effort, une évaluation attentive de l'atteinte aortique et ostiale est recommandée avant le début des activités sportives.

Pour les adultes, la pratique d'un exercice physique régulier comme la marche rapide est recommandée afin de réduire le risque cardiovasculaire. La durée doit être d'au moins 30 minutes la plupart des jours de la semaine de façon à cumuler au moins 150 minutes par semaine d'une activité d'intensité modérée, ou 75 minutes d'activité d'intensité élevée, ou un mélange des deux.

En complément des mesures diététiques, l'activité physique va diminuer le risque cardiovasculaire en améliorant le profil lipidique en augmentant le taux de HDLc et en diminuant les TG.

2. Prise en charge médicamenteuse

2.1. Absorbeur ou synthétiseur ? (Radermecker, Scheen, 2006) (Lecerf, 2012) (Hagiwara et al., 2017)

Dans l'organisme, l'absorption et la synthèse du cholestérol sont en équilibre pour maintenir l'homéostasie du cholestérol et assurer ainsi les fonctions qu'il remplit. L'absorption du cholestérol est régulée par de très nombreux systèmes et récepteurs permettant une redondance des mécanismes. De même sa synthèse, en particulier sa synthèse hépatique, est finement régulée afin de maintenir constante la concentration plasmatique en cholestérol malgré des apports alimentaires variables.

La synthèse et l'absorption du cholestérol prennent des proportions différentes, notamment selon les individus et les apports alimentaires. L'absorption du cholestérol peut en effet varier de 29 à 80 % d'un individu à l'autre.

On distingue les sujets hyperabsorbeurs des sujets hypersynthétiseurs de cholestérol. Les concentrations plasmatiques de phytostérols (campestérol et sitostérol) et de précurseurs du cholestérol (cholestanol, desmostérol, lathostérol) reflètent l'importance des processus, respectivement, d'absorption et de synthèse du cholestérol. Les individus avec un rapport élevé cholestanol/cholestérol sont considérés comme de « gros absorbeurs » alors que ceux avec un tel rapport abaissé sont classés comme de « gros synthétiseurs ». Dès lors, le cholestanol pourrait être considéré à l'avenir comme un marqueur sérique susceptible de guider les modalités de la thérapie hypocholestérolémiante.

Il apparaît que les patients qualifiés de gros absorbeurs, en raison d'un taux élevé de phytostérols, tirent moins de bénéfices d'un traitement par statines alors que les patients qualifiés de gros synthétiseurs sont ceux qui répondent le mieux à une intervention thérapeutique inhibant l'HMG-CoA réductase. Les patients dits « gros absorbeurs » devraient être traités préférentiellement par ézétimibe ou par résines.

2.2. Stratégie de prise en charge d'après la HAS (Catapano et *al.*, 2016) (HAS, 2017) (Béliard et *al.* 2016)

La HAS a publié en février 2017 une fiche mémo qui présente les modalités de prise en charge des principales dyslipidémies. Ces recommandations remplacent la publication de la HAS datant de 2005 qui était devenue obsolète du fait de nouvelles données internationales notamment américaines et européennes.

La HAS a choisi de fusionner les seuils d'intervention et les objectifs thérapeutiques, c'est-à-dire de leur donner des valeurs équivalentes par souci de clarté.

Les objectifs thérapeutiques choisis par la HAS sont en cohérence avec ceux récemment établis par le consensus français de la SFE/SFD/NSFA (Société Française d'Endocrinologie, Société Francophone du Diabète, Nouvelle Société Francophone du Diabète).

Les objectifs thérapeutiques chez les patients jusqu'à 20 ans sont : LDLc < 1,3 g/L (3,4mmol/L).

Au-delà de 20 ans, l'objectif du traitement est d'atteindre une concentration de LDLc < 1,0 g/L voire < 0,70 g/L en prévention secondaire.

Le traitement est identique à celui de l'hypercholestérolémie isolée. En cas de résistance au traitement, il est recommandé de solliciter un avis spécialisé.

Les statines sont utilisées en 1^{ère} intention à dose maximale tolérée puisque le but est de faire diminuer CT et LDLc. Le choix de la statine se fait en tenant compte du niveau initial du LDLc du patient, du niveau initial du risque cardiovasculaire, de l'existence d'antécédents cardiovasculaires et de l'objectif visé comme dans la figure 20 suivante.

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

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

✓ : statines les plus efficaces.

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

Figure 20 : Intensité des statines en termes de réduction de la concentration de LDLc, en fonction de leur posologie (HAS, 2017)

En prévention primaire, il est recommandé d'augmenter progressivement les doses de statine jusqu'à la cible thérapeutique. En cas d'intolérance confirmée après avoir testé d'autres statines à faible dose ou en cas de contre-indication aux statines, les alternatives thérapeutiques sont l'ézétimibe, voire la cholestyramine.

En prévention secondaire, l'utilisation d'emblée d'une statine à forte intensité (atorvastatine 80 mg) est recommandée, sauf en cas de LDLc initialement peu élevé (donc pas dans le cas d'une hypercholestérolémie familiale) ou de risque important d'effets secondaires musculaires.

Si la cible de LDLc n'est pas atteinte sous monothérapie avec une dose maximale tolérée de statine, l'adjonction d'ézétimibe est recommandée.

En cas d'intolérance aux statines, une monothérapie par ézétimibe voire par cholestyramine sera instaurée.

Si en prévention secondaire le LDLc reste supérieur à 2 g/L avec l33e traitement maximal toléré, il faut adresser le malade vers un centre spécialisé pour envisager la réalisation de séances de LDL-aphérèse.

Deux anticorps monoclonaux anti-PCSK9 ont obtenu en 2015 une AMM dans les hypercholestérolémies et dyslipidémies mixtes : évolocumab (Repatha®) et alirocumab (Praluent®). Ces médicaments sont indiqués chez les patients pour lesquels les concentrations de LDLc sont insuffisamment abaissées par une statine à dose maximale tolérée (seule ou associée à d'autres hypolipémiants) ou qui sont intolérants aux statines.

L'acide nicotinique n'est plus disponible car les AMM des spécialités pharmaceutiques correspondantes ont été abrogées.

Il est recommandé d'évaluer régulièrement l'adhésion au traitement et aux conseils de mode de vie, la réponse thérapeutique au traitement et sa tolérance. Le pharmacien a une place privilégiée pour répondre à ces recommandations grâce à son accessibilité, sa bonne connaissance des médicaments et sa proximité avec les patients.

Après avoir débuté la prise en charge, un bilan lipidique est recommandé dans un délai de 8 à 12 semaines. Par la suite, ce bilan est recommandé à la même fréquence après chaque adaptation du traitement, jusqu'à obtention des valeurs cibles. Ensuite, il est recommandé annuellement lorsque le patient a atteint la concentration de cholestérol cible. En cas de problème d'adhésion ou d'autre raison particulière, il peut être nécessaire de réaliser des bilans lipidiques plus rapprochés.

Il est recommandé de prévoir une consultation médicale annuelle pour les patients traités par statine afin de discuter de l'adhésion au traitement et des changements du mode de vie, et afin d'aborder les autres facteurs de RCV.

Chez les sujets ayant une réponse thérapeutique insuffisante, il est recommandé de renforcer l'adhésion :

- aux modifications du mode de vie, quel que soit le RCV,
- au traitement hypolipémiant s'il a été instauré.

L'intensification du traitement hypolipémiant est à envisager en cas de réponse thérapeutique insuffisante malgré une prise en charge (modifications du mode de vie et traitement hypolipémiant) bien suivie.

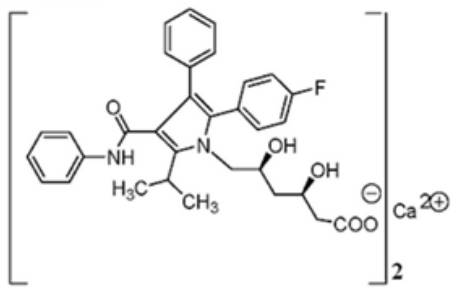
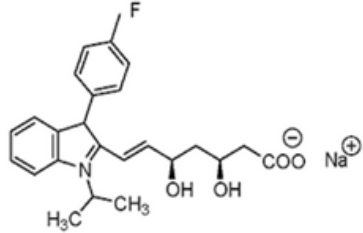
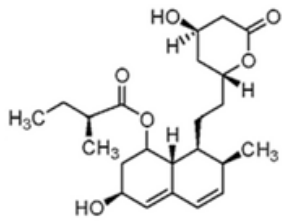
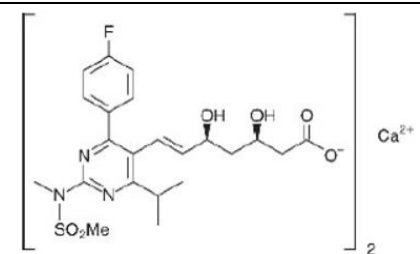
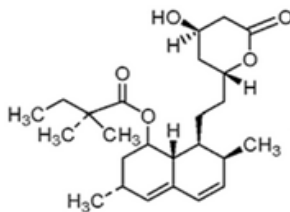
2.3. Statines

2.3.1. Molécules

Les statines peuvent être classées en 3 familles selon leur structure chimique et leur origine :

- Les statines de 1^{ère} génération : hémi-synthétique, issues de la fermentation fongique d'*Aspergillus* (simvastatine) ou de la bactérie *Nocardia autotrophica* (pravastatine)
- Les statines de 2^{ème} génération synthétiques et racémiques (fluvastatine)
- Les statines de 3^{ème} génération synthétiques et issues d'un seul énantiomère pur (atorvastatine et rosuvastatine)

Tableau 8 : Statines commercialisées en France (Kirkiacharian, 2010)

DCI	Molécules	Spécialités/présentations
Atorvastatine		Tahor® cp 10, 20, 40 et 80 mg et cp à croquer 10 et 20 mg
Fluvastatine		Lescol® gél 20 et 40 mg Cp LP 80 mg
Pravastatine		Elisor® Vasten® cp sec 10, 20 et 40 mg
Rosuvastatine		Crestor® cp 5, 10 et 20 mg
Simvastatine		Zocor® cp sec 20 mg Cp 40 mg

2.3.2. Mécanisme d'action et effets attendus (Kirkiacharian, 2010) (Vital, Le Jeunne, 2018) (CNHIM, 2005) (Liao, 2002) (Meyer-Sabellek, Brasch, 2006) (Vital Durand D. Le Jeunne C, 2018) (Caulin, 2015) (Mihaylova et al., 2012) (Pedersen, 2010)

Ces molécules permettent d'inhiber de façon compétitive l'HMG-CoA réductase qui catalyse l'étape précoce de la biosynthèse du cholestérol à partir de l'acétyl-CoA comme vu précédemment. Cette inhibition compétitive est due à l'analogie structurale des statines avec l'HMG-CoA. Toutes contiennent dans leur structure chimique un cycle lactonique ouvert ou fermé (la fonction lactone est caractérisée par la présence d'un ester dans un cycle) substitué à une fonction hydroxyle de configuration R. Une chaîne carbonée lie le cycle lactonique à un fragment lipophile hémi synthétique (simvastatine, pravastatine) ou synthétique (fluvastatine, atorvastatine, rosuvastatine).

Les dérivés ayant une structure lactonique sont des précurseurs, les formes actives correspondent aux formes ouvertes acides dihydroxylées.

L'acétylation ou le blocage des fonctions hydroxyles ou l'inversion de leur configuration baisse l'efficacité.

Le noyau hexahydrophtalénique est important et conditionne l'affinité de fixation pour l'enzyme. Chez les dérivés de synthèse, il est remplacé par un hétérocycle indole (fluvastatine) ou pyrrole (atorvastatine).

Les statines permettent d'arrêter la chaîne de réactions, par conséquent la fabrication du cholestérol est arrêtée. Malheureusement, cela stimule l'expression de l'enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol qui tend alors à se normaliser même en présence du médicament. Cet effet compensatoire est cependant incomplet et la réduction du cholestérol dans les hépatocytes entraîne, par rétrocontrôle, une augmentation de l'expression des récepteurs LDL à leurs surfaces ce qui augmente la clairance plasmatique du cholestérol. De ce fait, une plus grande quantité de LDLc du plasma est ainsi captée par les cellules afin de restaurer le stock de cholestérol intracellulaire qui doit être maintenu constant. En conséquence, la concentration de LDLc diminue.

Hormis leur action sur le cholestérol, ces molécules diminueraient le stress oxydatif, amélioreraient la fonction endothéliale et auraient une action anti-inflammatoire, contribuant à une stabilisation de la plaque d'athérome, cependant ces actions restent controversées.

L'effet hypocholestérolémiant des statines est maximal après 4 à 6 semaines de traitement. Il existe un effet dose et une réponse variable selon les molécules utilisées. Une réponse à une majoration posologique n'est pas linéaire. De façon générale, le doublement de la dose minimale entraîne une réduction supplémentaire du LDLc d'environ 6 %.

La prise des statines est recommandée le soir pour optimiser leur efficacité car l'activité de l'HMG-CoA réductase est plus importante la nuit. La rosuvastatine et l'atorvastatine ne sont pas concernées car elles ont une longue $\frac{1}{2}$ vie.

Ces médicaments permettent de réduire de manière spectaculaire le taux de LDLc. Ces inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont particulièrement intéressants, car ils diminuent le CT de 30 %, le LDLc de 20 à 40 %, les TG peuvent baisser jusqu'à 10 % et le HDLc peut augmenter jusqu'à 10 %.

L'efficacité clinique est établie, le traitement par statine pendant 5 ans chez des patients dyslipidémiques entraîne, par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, la diminution du risque de mortalité de 10 % en moyenne, et la diminution du risque de survenue d'un événement cardiovasculaire de 15 à 23 % selon le type d'évènement.

2.3.3. Effets indésirables et conduite à tenir (Schirris et *al.*, 2015) (Vital Durand, Le Jeune, 2018) (Moulin, Vergès, 2016) (Preiss et *al.*, 2011) (Ridker et *al.*, 2012) (Cederberg H et *al.*, 2015) (Sattar et *al.*, 2010) (Sugiyama et *al.*, 2014)

Concernant les effets indésirables cliniques, il s'agit principalement de troubles digestifs (10 %) et de céphalées viennent ensuite les myopathies avec myalgies sans gravité (1 - 6 %), l'élévation de la CPK (3 - 5 %) atteignant parfois 10 fois la normale (0,1 - 0,5 %) et imposant l'arrêt, enfin il existe des cas de rhabdomyolyse.

L'analyse QSTATIN de tous les effets indésirables liés aux statines, basée sur un échantillon britannique de 2,2 millions de patients initiés au traitement par statine, a identifié 1 209 cas de myopathie documentée. Il a été démontré que la myopathie induite par les statines représente une forme directe de la toxicité mitochondriale.

En cas d'effets indésirables avec un médicament hypolipémiant, en particulier une statine, il convient de s'assurer qu'il n'existe pas une autre cause à la symptomatologie, puis de discuter avec le patient des différentes stratégies possibles :

- arrêter la statine et la réintroduire à la résolution des symptômes pour vérifier si ceux-ci sont liés à la statine,
- réduire la dose dans le même groupe d'intensité,
- changer pour une statine d'un groupe d'intensité plus faible.

Ces molécules peuvent accroître la concentration des transaminases dans le sang, ce qui peut indiquer une hépatotoxicité (cytolyse). Si l'augmentation se produit en début de traitement (3 premiers mois), elle est probablement due à une modification du métabolisme lipidique, cette anomalie régresse avec la poursuite du traitement. En revanche, si l'augmentation apparaît plus tardivement, il faut interrompre la thérapeutique. Fort heureusement, cette anomalie est réversible à l'arrêt du traitement.

Une surveillance des transaminases doit donc avoir lieu avant le traitement puis 8 semaines après l'instauration du traitement ou après toute augmentation de la posologie, puis tous les ans si les enzymes hépatiques sont inférieures à 3 fois la normale.

Si les enzymes hépatiques sont élevées mais inférieures à 3 fois la normale, il est recommandé de poursuivre le traitement et de contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines.

Si les enzymes hépatiques sont supérieures ou égales à 3 fois la normale, il est recommandé d'arrêter la statine ou de réduire sa posologie, de contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines et de réintroduire prudemment le traitement lorsque les transaminases sont revenues à une valeur normale.

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

Une surveillance de la CPK n'est pas nécessaire, mais il est recommandé de la vérifier si le patient développe une myalgie.

Il est recommandé de renforcer la vigilance relative à la myopathie et à l'augmentation du taux de CPK chez les patients âgés, si association statine/fibrate, traitement concomitant interférant, polymédication, insuffisance hépatique ou rénale.

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

Si la CPK est inférieure ou égale à 5 fois la normale, il est recommandé de continuer le traitement et de la doser régulièrement.

Un examen ophtalmique préalable doit avoir lieu, il doit être renouvelé tous les ans en raison d'un risque de cataracte.

Plusieurs méta-analyses récentes d'essais randomisés contrôlés suspectent un risque de plus grande résistance à l'insuline après traitement par statine. Les mécanismes par lesquels les statines aggravent l'insulino-résistance n'ont pas été entièrement élucidés. Chez des patients prédiabétiques, ce mécanisme pourrait précipiter la transition du prédiabète au diabète. Par exemple une étude de cohorte finlandaise chez 8 749 hommes a mis en évidence un surrisque de 46 % de diabète de type 2 au lieu de 10 à 20 % jusqu'alors décrit. Ainsi, l'effet diabétogène dose-dépendant des statines aurait été sous-estimé jusqu'à présent car insuffisamment recherché dans les études. Ce surrisque justifie une surveillance régulière de la glycémie.

Il est recommandé aux sujets développant un diabète de suivre les mesures hygiéno-diététiques et de continuer le traitement par statine pour réduire leur RCV.

Un autre inconvénient est la prise de poids récemment décrite chez des patients traités par statines.

2.3.4. Interactions (Becquemont, 2003) (Boger, 2001) (Chong, Seeger et *al.*, 2001) (Willians, Feely, 2002)

Des interactions médicamenteuses ont été décrites avec les statines, elles peuvent être d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique.

Les interactions pharmacodynamiques sont la résultante de l'association d'une statine avec une autre classe médicamenteuse présentant le même profil de toxicité. Par exemple, l'association des statines aux fibrates est déconseillée en raison d'un risque accru de rhabdomyolyse et leur association à l'ézétimibe augmente le risque d'effets indésirables musculaires (et hépatiques).

Les interactions pharmacocinétiques concernent principalement le métabolisme hépatique et intestinal par les cytochromes.

Toutes les statines disponibles à l'exception de la rosuvastatine et la pravastatine subissent un important métabolisme hépatique via les cytochromes P450 (CYP). Le cytochrome 3A4 est le plus fréquemment impliqué dans le métabolisme des statines cependant les CYP 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6 sont également impliqués. Ainsi d'autres substrats pharmacologiques de ces CYP peuvent interférer avec le métabolisme des statines. Inversement les statines peuvent interférer avec le catabolisme d'autres médicaments métabolisés par le même système.

L'atorvastatine et la simvastatine sont principalement métabolisées en métabolites actifs par le cytochrome 3A4. Les principaux inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (antifongiques azolés tels que itraconazole et kétoconazole, certains macrolides comme l'érythromycine et la clarithromycine, inhibiteurs de protéase comme nelfinavir ou ritonavir, antagonistes des canaux calciques tels que vérapamil ou diltiazem, ciclosporine, amiodarone, jus de pamplemousse ...) majorent le risque d'effets indésirables de la simvastatine et de l'atorvastatine.

Ces médicaments qui inhibent les CYP vont augmenter les concentrations sériques de statines puisqu'il y a ralentissement du métabolisme. Il faut être particulièrement vigilant, car ils augmentent le risque d'effets indésirables et tout particulièrement la toxicité hépatique et musculaire. Alors qu'à l'inverse, les inducteurs enzymatiques accélèrent l'élimination des statines. C'est pourquoi les inducteurs enzymatiques (millepertuis, carbamazépine, rifampicine...) peuvent diminuer l'action des statines.

La fluvastatine est métabolisée par le cytochrome 2C9 en métabolites inactifs. La rosuvastatine ainsi que la pravastatine qui ne sont pas métabolisées par les cytochromes P450 présentent peu d'interactions médicamenteuses. La pravastatine est essentiellement métabolisée par isomérisation non enzymatique. La part des CYP est anecdotique. Les interactions avec la pravastatine sont rares, elles découlent d'une inhibition de son transport actif et l'amplitude d'augmentation des concentrations plasmatiques de pravastatine reste modérée (au maximum un doublement de ses aires sous la courbe).

L'association des statines à un AVK nécessite des contrôles plus fréquents de l'INR puisqu'elle peut entraîner une augmentation de l'effet anticoagulant.

Toutes les statines interagissent avec l'acide fusidique s'il est pris par voie systémique ce qui entraîne un risque majoré de rhabdomyolyse. Il convient de choisir un autre antibiotique que celui-ci dans le cas où le patient est traité par une statine.

Toutes les statines et leurs métabolites sont majoritairement éliminés dans la bile (60 - 98 %), leur élimination urinaire est donc faible. Ainsi l'insuffisance rénale ne modifie pas de façon majeure leur $\frac{1}{2}$ 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 (atorvastatine et simvastatine) 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 leur élimination urinaire est mineure.

2.3.5. Contre-indications (Vidal, 2018)

2.3.5.1. Pour l'ensemble des statines

Les contre-indications communes à toutes les statines sont :

- L'Hypersensibilité à l'un des constituants
- Une affection hépatique évolutive ou élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale
- Une myopathie
- La grossesse ou l'allaitement

Il n'existe qu'une contre-indication relative qui est l'association aux fibrates.

2.3.5.2. Spécifiques

Les CI spécifiques à la rosuvastatine sont l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et l'association à la ciclosporine. La dose de 40 mg est contre indiquée chez les patients présentant des facteurs prédisposants de myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent : insuffisance rénale modérée (Cl créat < 60 mL/min), hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques, antécédents personnels d'atteinte musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou avec un fibrate, consommation excessive d'alcool, patients asiatiques, association aux fibrates.

Les contre-indications à la simvastatine et à l'atorvastatine sont l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus l'ASC) par exemple itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteur de protéase du VIH (par exemple nelfinavir), bocéprévir, télaprévir, érythromycine, clarithromycine, télithromycine, néfazodone, tout comme l'administration concomitante de gemfibrozil, ciclosporine ou danazol.

La simvastatine est contre-indiquée en association au lomitapide avec des doses de Zocor® supérieure à 40 mg.

2.3.6. Etudes (Caulin, 2015) (Versmissen et *al.*, 2008) (DeGoma et *al.*, 2016)

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

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

Dans une étude de cohorte portant sur 1950 patients atteints d'HF, le traitement par statine était associé à une réduction de 76 % du risque de maladie coronarienne sur un suivi moyen de 8,5 ans. Il est à noter que le risque d'infarctus du myocarde chez ces patients traités par statines n'était pas significativement supérieur à celui d'un échantillon apparié selon l'âge de la population générale.

Dans une étude de registre impliquant 3382 patients HF (de moins de 80 ans), les ratios de mortalité standardisés ont chuté de 37 % à la suite de l'utilisation généralisée des statines. Cette étude a également révélé que la prévention primaire était associée à une réduction de 48 % de la mortalité par maladie coronarienne. Les résultats d'essais utilisant l'épaisseur intima-médiale (EIM) carotidienne en tant que marqueur de substitution pour les résultats cardiovasculaires sont en accord avec ces résultats.

L'étude ASAP (Atorvastatine vs Simvastatine sur Progression Athérosclérotique), comparant l'atorvastatine 80 mg/jour à la simvastatine 40 mg/jour chez 325 patients avec une HF, a démontré qu'une réduction agressive du LDLc par atorvastatine était associée à une régression significative de l'EIM carotidienne après 2 ans.

Atteindre les taux cibles de LDLc reste en défi, dans le registre CASCADE-HF, la réalisation des objectifs était médiocre : bien que 42 % des patients recevaient une thérapie avec une statine de haute intensité ; des taux de LDLc < 100 mg/dL n'ont été atteints que par 25 % des patients, tandis que des taux de LDLc < 70 mg/dL n'ont été atteints que par moins de 10 % des patients. 41 % des patients avaient une réduction de 50 % des taux de LDLc. L'utilisation de très fortes doses de statines de haute puissance peut être une option. Cependant, il faut considérer que de nombreux patients ne tolèrent pas les doses de statines nécessaires pour abaisser adéquatement le taux de LDLc, en grande partie en raison du développement de symptômes musculaires.

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

L'addition d'autres composés hypolipémifiants tels que l'ézétimibe ou les résines liant l'acide biliaire à la thérapie par les statines peut être une option. Dans une étude chez des patients japonais avec une HF, l'administration concomitante de rosuvastatine (20 mg / jour), d'ézétimibe (10 mg / jour) et de colestimide granulé (3,62 g / jour) ont été associés à une réduction de 66 % du LDLc, avec 44 % de patients ayant atteint de LDLc < 100 mg / dL

Malheureusement, une enquête récente a rapporté que seulement environ 55 % des patients avec HF recevaient un autre agent en plus d'une statine.

2.4. Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol (Vital Durand, Le Jeunne, 2018)

2.4.1. Ezetimibe (Ferrière, 2017) (Jakulj, et *al.*, 2010) (Garcia-Calvo, 2005) (Xiaobo et *al.*, 2011)

Une seule molécule est disponible dans cette classe, l'ézétimibe dont la spécialité est Ezetrol® présentée sous forme de comprimés dosés à 10 mg. Il existe une association avec l'atorvastatine (10, 20, 40 ou 80 mg) sous forme de comprimés de Liptruzet® et avec la simvastatine sous forme de comprimé d'Inegy® (20 ou 40 mg).

C'est un dérivé de la 2-azétidinone (cycle à 4 atomes comportant trois carbones et un azote substitué par un groupe cétone) sur ce noyau on trouve 3 substituants : un groupe 4-fluorophényle en 1, une 3-(4-fluorophényle)-3-hydroxypropyle en 3 et un groupement 4-hydroxyphényle en 4. L'ézétimibe est obtenu de manière synthétique.

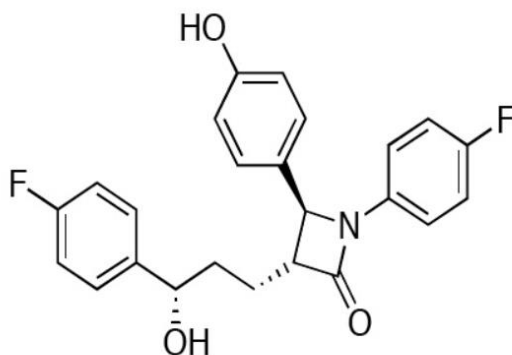


Figure 21 : Formule de l'Ezetimibe (Kirkiacharian, 2010)

L'intégrité du cycle 2-azétidinone est nécessaire à l'activité ainsi que la présence d'un reste aryle sur les sommets 1 et 2 et d'un groupe 3-aralkyle en position 3.

2.4.2. Mécanisme d'action (Hammersley, Signy, 2017)

Ezetrol® appartient à une nouvelle classe d'agents hypolipémiants qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire.

La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de NPC₁L₁, qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle. Cette molécule va entraîner une diminution des apports au foie du cholestérol intestinal. Après avoir été métabolisé dans l'intestin grêle et le foie, l'ézétimibe est excrété dans la bile dans la lumière intestinale, où il peut de nouveau inhiber la protéine NPC₁L₁. Il est finalement excrété principalement dans les fèces, avec une excrétion mineure de 10 % dans les urines. Ce circuit entéro hépatique permet à l'ézétimibe d'avoir une longue $\frac{1}{2}$ vie de 22 heures.

Comme vu précédemment, les statines diminuent la synthèse hépatique du cholestérol. Ainsi, ces deux molécules administrées simultanément avec des mécanismes distincts entraînent une diminution synergique du cholestérol, ce qui fait de l'ézétimibe la molécule de choix dans les thérapies combinées.

L'ézétimibe inhibe l'absorption du cholestérol mais n'a pas d'effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la progestérone, de l'éthinylestradiol, ou des vitamines liposolubles. C'est le premier médicament qui inhibe l'absorption intestinale du cholestérol sans affecter l'absorption des nutriments liposolubles.

Cette molécule permet de réduire le CT de 17 %, du LDLc de 19 %, de l'apoB de 14 % sans modification significative ni du HDLc, ni des TG.

2.4.3. Effets indésirables et surveillance du traitement

Les effets indésirables sont le plus souvent légers et transitoires. On retrouve céphalées, gastralgies, diarrhée, douleurs abdominales, constipation, flatulences, nausées, fatigue, myalgies, crampes musculaires, arthralgies.

Tout comme avec les statines on retrouve une élévation des transaminases (0,5 % en monothérapie et 1,3 % en association avec une statine), et de la CPK.

C'est pourquoi les transaminases doivent être dosées au début du traitement, notamment en cas d'association avec une statine, une recherche périodique de lithiase biliaire et de la CPK doit avoir lieu.

Quelques cas de rhabdomyolyse, lithiase biliaire, cholécystites, pancréatites aiguës, éruptions cutanées, angiœdèmes et thrombopénies ont été répertoriés et imposent l'arrêt du traitement.

2.4.4. Interactions

L'ézétimibe ne subit pas de métabolisation par la voie des CYP et n'a donc pas d'interaction significative avec les médicaments métabolisés par cette voie.

Les fibrates augmentent l'excrétion biliaire de cholestérol et en conséquence peuvent entraîner la formation de lithiase biliaire. Si une lithiase biliaire est suspectée chez un patient traité par ézétimibe et fénofibrate, des investigations biliaires sont indiquées et le traitement doit être interrompu. De plus l'administration simultanée de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente modérément les concentrations totales d'ézétimibe respectivement d'environ 1,5 et 1,7 fois.

Cette augmentation majeure le risque de rhabdomyolyse c'est pourquoi cette association est déconseillée. L'administration d'Ezetrol® en association avec d'autres fibrates n'a pas été étudiée.

Cependant, il a été démontré que des médicaments comme les fibrates et la ciclosporine augmentent la biodisponibilité de l'ézétimibe. L'association à la ciclosporine est également déconseillée en raison de l'augmentation possible des concentrations en ciclosporine, celles-ci devront donc être surveillées.

2.4.5. Contre-indications

Le traitement par Ezetrol® est contre-indiqué :

- En cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- Pendant la grossesse ou l'allaitement,
- Chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou des élévations persistantes successives et inexpliquées des transaminases sériques.

2.4.6. Etudes (Cannon, 2014) (Kastelein et *al.*, 2008) (Pitsavos et *al.*, 2009) (Toth, Maki, 2008) (Gagné et *al.*, 2002) (Béliard et *al.*, 2014)

Cette molécule a un effet significatif sur le LDLc, avec maintenant des preuves en prévention cardiovasculaire depuis les résultats de l'étude IMPROVE-IT, fin 2014. Cette étude a montré un bénéfice supplémentaire de l'ézétimibe ajouté à la simvastatine chez les patients atteints de syndromes coronariens aigus mais seulement pour les événements CV non mortels. Les effets les plus importants ont été observés chez les patients atteints de DT2 et chez les patients les plus âgés.

L'effet additif de l'adjonction de l'ézétimibe au traitement par statine en fait une option complémentaire attrayante pour les sujets atteints d'HF. Dans ENHANCE, 720 sujets avec une HF hétérozygote ont été randomisés pour recevoir 80 mg de simvastatine par jour en plus de 10 mg d'ézétimibe par jour ou un placebo. Après 24 mois de traitement, le groupe simvastatine + ézétimibe présentait une réduction significativement plus élevée du taux de LDLc par rapport au groupe statine seule.

Une étude française sur 1669 patients atteints d'HF a permis de constater qu'une large majorité de patients recrutés après 2005 (89,6 %) n'avait pas atteint l'objectif de LDLc < 100 mg/dL. Ces patients sont largement sous-traités, ce qui souligne la nécessité de renforcer le traitement hypolipidémiant chez cette population à haut risque de MCV. De plus, même pour les patients recevant un traitement maximal, une grande proportion d'entre eux avaient un taux de LDLc > 100 mg/dL, ce qui renforce le besoin de nouvelles thérapies hypocholestérolémiantes.

2.5. Résine chélatrice des acides biliaires

2.5.1. Colestyramine

Une seule molécule représente cette famille : la Colestyramine dont le nom de marque est Questran®. Elle est présentée sous forme de sachets de 4g.

2.5.2. Mécanisme d'action (Kirkiacharian, 2010) (Tonstad et *al.*, 1996) (Moutafis et *al.*, 1977)

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

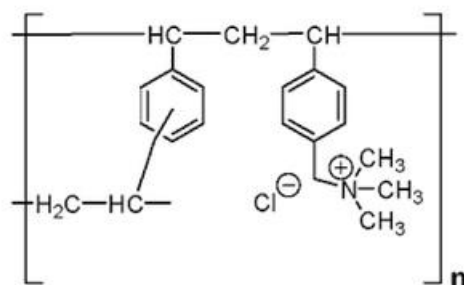


Figure 22 : Formule de la colestyramine (Acadpharm, 2016)

Elle permet de fixer les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble. L'échange avec ses anions chlorures permet de fixer les acides biliaires formés par oxydation du cholestérol et de les éliminer par les fèces. Il y a augmentation de l'élimination fécale d'un facteur 3 à 10. Les fèces doublent de poids et de volume et leur consistance est particulièrement modifiée. En inhibant le cycle entérohépatique des acides biliaires, la colestyramine diminue leur concentration dans les hépatocytes, ce qui active la 7 α -hydroxylase responsable de la transformation du cholestérol en acides biliaires et augmente, pour ce faire la captation des LDLc circulants par le foie.

Mais le foie compense en augmentant la production, en particulier des sels biliaires. Un nouvel équilibre biologique s'instaure mais le solde est néanmoins positif car on obtient une réduction du CT et du LDLc de 15 à 20 % (jusqu'à 25 à 30 % à la dose de 24 g par jour) mais avec une augmentation modérée des triglycérides. C'est donc un hypocholestérolémiant efficace mais réservé aux hypercholestérolémies pures car cette molécule augmente la production des triglycérides par le foie.

La croissance chez les enfants traités par cette molécule atteints d'hypercholestérolémie familiale n'est pas affectée. Cependant une carence en vitamine D peut survenir, même avec une faible dose de colestyramine. Une supplémentation devrait être envisagée.

2.5.3. Effets indésirables

Ces résines sont des constructions macromoléculaires, qui ont la propriété de ne pas traverser la paroi intestinale donc elles ne pénètrent pas au sein de l'organisme, ce qui constitue la garantie d'une certaine innocuité.

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

L'effet indésirable le plus fréquent est la constipation, minimisée par une posologie progressive, mais pouvant parfois aller jusqu'à un syndrome pseudo-occlusif nécessitant l'arrêt du traitement. On retrouve plus rarement nausées, gastralgies, météorisme, douleurs abdominales, éructations, stéatorrhée rare (seulement si doses > 24 g/jour). Ces effets indésirables peuvent être atténués en commençant par de faibles doses et en ingérant suffisamment de liquide avec le médicament.

La colestyramine augmente modérément le taux de TG circulant, elle est donc réservée aux hypercholestérolémies pures.

Les résines n'ayant aucun discernement moléculaire vont piéger les substances voisines du cholestérol ou des sels biliaires qui leurs ressemble soit par l'architecture, soit par la formule chimique. Ainsi, l'absorption des hormones thyroïdiennes, des digitaliques et de certains anticoagulants est réduite par les résines. Il faut surveiller attentivement les concentrations de vitamines dissoutes dans les graisses (A, D, E, K) car les résines peuvent théoriquement les diminuer. Par conséquent, il y a un risque d'hypothrombinémie (déficit en vitamines K et A) lors des traitements prolongés.

Il a été observé des acidoses hyperchlorémiques à doses très fortes chez les enfants, dues à l'absorption des ions chlorures.

L'inconvénient majeur de cette molécule est qu'elle induit un défaut d'observance parce qu'elle a un mauvais goût, qu'il faut la prendre plusieurs fois par jour et qu'elle entraîne des troubles digestifs. C'est pour cette raison que c'est un traitement qu'on se garde un peu « en réserve ».

2.5.4. Interactions (Becquemont, 2003)

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

La colestyramine nécessite des précautions d'emploi avec les contraceptifs oraux, les anticoagulants oraux, les hormones thyroïdiennes, les digitaliques, les tétracyclines, les pénicilline G, le phénobarbital, ... en raison de la diminution de leur absorption intestinale. Afin de minimiser les risques d'interactions, il est conseillé de prendre les médicaments associés soit 2 heures avant, soit 4 heures après la prise de colestyramine.

2.5.5. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les cas suivants :

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

En cas de constipation chronique, l'utilisation de la colestyramine est déconseillée.

2.5.6. Mode d'administration (Vidal, 2018)

La spécialité ne doit pas être prise à l'état pur (sous forme sèche). Il faut verser la poudre à la surface de l'eau dans un demi verre d'eau, éventuellement dans du jus de fruit (orange) ou du lait. Laisser reposer 1 à 2 minutes puis remuer pour obtenir une suspension homogène. Questran® peut être également préparé chaque soir pour le lendemain et conservé au réfrigérateur.

2.5.7. Etudes (Bourre, 1997) (Rifkind, 1984)

Une étude contrôlée multicentrique a montré qu'au bout de 7 ans chez des personnes hypercholestérolémiques en prévention primaire et indemnes de signes cliniques de maladie coronarienne, la colestyramine a entraîné une réduction de 20 % des accidents coronariens sans réduction de la mortalité totale.

Réduire le cholestérol est un objectif prioritaire, mais l'atteinte cardiovasculaire est la conséquence de multiples causes, d'implications variables selon les individus et les pathologies, elle est donc plurifactorielle. De ce fait les médicaments qui portent sur chacun des facteurs indiqués sont intéressants, qu'il s'agisse par exemple de la thrombose, de la coagulation ou de la viscosité sanguine.

L'aspirine ne modifie pas les taux de cholestérol mais elle empêche l'accident vasculaire, coronarien ou cérébral. Dans les situations à risque, il est légitime de la prescrire, à longueur d'année.

2.6. Prise en charge des enfants (Youngblom et *al.*, 2014) (Girardet, 2016) (Girardet, 2011) (Nordestgaard et *al.*, 2013) (Wiegman et *al.*, 2015) (Goldberg et *al.* 2011) (Goldberg et *al.*, 2011) (Girardet, 2015) (Nohara, 2016) (Gidding et *al.*, 2015) (Vuorio et *al.*, 2013) (Wiegman et *al.*, 2015) (Wald et *al.*, 2007) (Wiegman et *al.*, 2004) (Amundsen et *al.*, 2002) (Stein et *al.*, 2017)

L'âge le plus favorable pour le dépistage est celui à partir duquel il est raisonnable de débiter une prise en charge diététique et/ou médicamenteuse en sachant que des recommandations diététiques ne peuvent pas être appliquées avant l'âge de 3 ans, et qu'un traitement médicamenteux n'est habituellement pas prescrit avant l'âge de 8 - 10 ans. C'est également celui au cours duquel la mesure de la cholestérolémie permet de discriminer au mieux les enfants atteints d'HF de ceux ayant une hypercholestérolémie polygénique.

Les recommandations actuelles du National Heart, Lung and Blood Institute et celles de la National Lipid Association préconisent un dépistage ciblé à l'âge de 2 ans chez les enfants en cas d'antécédents familiaux, complété par un dépistage généralisé entre 9 et 11 ans.

En France, les recommandations du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie préconisent de généraliser le dépistage à tous les enfants entre 3 et 9 ans.

Les statines peuvent être utilisées chez les enfants à partir de l'âge de huit ans lorsque le LDLc reste supérieur à 1,90 g/L, après une période d'au moins 6 mois de traitement diététique. Le traitement peut être débuté avant cet âge et le seuil de LDLc abaissé à 1,60 g/L, s'il existe d'autres facteurs de risque (HTA, obésité, tabagisme passif, HDLc bas ou antécédents familiaux d'accidents CV prématurés). Plusieurs statines en France disposent d'une AMM chez les enfants à partir de 10 ans, sous réserve de l'échec préalable du traitement diététique et de leur prescription par un spécialiste. La plus faible dose efficace de statine doit être utilisée lors de la première prescription, puis adaptée au cours du suivi en fonction de son efficacité et de la tolérance.

L'efficacité des statines a fait l'objet de plusieurs études contrôlées chez les enfants. Une revue Cochrane a identifié 8 essais pédiatriques de traitement par statines, randomisés et contrôlés, d'une durée de 8 semaines à 2 ans et réunissant au total 897 enfants avec HF âgés de 4 à 18 ans. Le traitement par statines a permis une diminution moyenne de 32 % du LDLc par rapport au groupe placebo. Une de ces études a également rapporté une réduction significative de l'EIM carotidienne dans le groupe traité. Par ailleurs, il a été montré qu'un traitement précoce par statine permettait d'améliorer la fonction artérielle, de ralentir la progression de l'athérosclérose et donc de diminuer le risque coronarien ultérieur. La revue Cochrane n'a pas montré d'effets indésirables, notamment musculaires ou hépatiques, chez les enfants traités par statines par rapport au groupe placebo. Elle n'a pas montré non plus de retentissement sur la croissance, ni sur le développement pubertaire. Toutefois, la durée des essais pédiatriques n'a jamais dépassé 2 ans et cette revue ne permet pas de renseigner de façon formelle sur la tolérance et la sécurité à long terme du traitement, qui nécessite donc une surveillance régulière, en milieu spécialisé. Une surveillance clinique et biologique (transaminases, CPK) doit être effectuée 1 à 3 mois après le début du traitement médicamenteux, puis au minimum chaque année. Les valeurs seuils devant conduire à l'interruption du traitement sont de 3 fois la limite supérieure de la norme pour les transaminases et de 5 fois la limite supérieure de la norme pour la CPK.

Les modifications diététiques sont un élément essentiel de la prise en charge de ces enfants. Une étude a démontré l'efficacité d'une prise quotidienne de 1,5 g/jour de stérols végétaux chez des enfants ayant une HF et suivant un régime hypocholestérolémiant. Ces mesures ont permis d'obtenir une réduction significative du LDLc d'environ 10 %.

Certaines statines disposent d'une AMM pédiatrique : atorvastatine (≥ 10 ans), fluvastatine (≥ 9 ans), pravastatine (≥ 8 ans), rosuvastatine (≥ 6 ans). L'ezetimibe est indiqué à partir de 6 ans en cas de mauvaise tolérance ou contre-indication aux statines.

Un premier essai de statine contre l'HFHo pédiatrique a démontré une réduction sûre et efficace du LDLc avec la rosuvastatine à 20 mg seule ou ajoutée à l'ezetimibe et/ou à la LDL-aphérèse. La diminution du LDLc chez les enfants et les adultes était liée à des mutations génétiques sous-jacentes.

La colestyramine peut aussi être utilisée mais pose un problème d'observance comme évoqué précédemment.

2.7. Prise en charge de la femme en âge de procréer (Attias, Besse et *al.*, 2013) (Farnier et *al.*, 2013) (Gidding et *al.*, 2015) (Wiegman et *al.*, 2015) (Girardet et *al.*, 2011)

Pour les femmes atteintes d'HF, traitées et correctement contrôlées, les estroprogestatifs ne sont pas contre-indiqués, sous réserve de vérifier l'évolution des paramètres biologiques lipidiques et de modifier le traitement hypolipémiant le cas échéant. La sécurité des statines ainsi que de l'ezetimibe n'a pas été formellement établie chez la femme enceinte, de telle sorte qu'il est recommandé chez les femmes en âge de procréer de prendre des mesures de contraception adéquate.

Un souhait de grossesse chez une patiente HF doit être accompagné d'une évaluation du risque génétique d'homozygotie de l'enfant et nécessite une évaluation systématique lipidique du couple.

Etant donné le rôle considérable du cholestérol tout au long du développement des organes du fœtus, il est souhaitable d'interrompre le traitement par statine ou ézetimibe au moins trois mois avant le début de la conception ou au diagnostic de grossesse s'il elle n'avait pas été programmée.

Les femmes enceintes doivent intégrer tous les changements de style de vie recommandés, y compris l'apport en graisses faiblement saturées, l'interdiction de fumer et l'augmentation de leur consommation de fibres solubles. Les résines liant les acides biliaires sont considérées comme sûres, et l'aphérèse des LDL est parfois utilisée.

Il n'est pas utile de réaliser des contrôles biologiques durant la grossesse. Le bilan biologique se détériore durant cette période et revient à son état de préconception trois à six mois après l'accouchement.

2.8. LDL aphérèse (Hemphill, 2010) (Lecerf, Schlienger, 2016) (Hudgins et *al.*, 2002) (Thompson, 2003) (Lui, et *al.*, 2014) (Arca, 2017) (Moga, Christa Harstall, 2004) (Julius et *al.*, 2008) (Szczepiorkowski et *al.*, 2007) (Winters, 2011) (Schuff-Werner, 2012) (Stefanutti et *al.*, 2011) (Coker et *al.*, 2009) (Harada-Shiba et *al.*, 2012) (Stefanutti, Julius, 2013) (Goldberg et *al.* 2011) (Cuchel, 2014)

La LDL-aphérèse (LA) est une technique comparable à la dialyse chez l'insuffisant rénal et permet d'extraire le cholestérol en excès dans le sang par épuration extra-corporelle.

C'est un procédé d'épuration du cholestérol selon le principe de la plasmaphérèse sélective. Le cholestérol est immuno-adsorbé *ex vivo* sur des colonnes réactives spécifiques permettant d'obtenir une quasi-normalisation du LDLc sans diminution notable du HDLc.

Lorsqu'elle est disponible, l'élimination extracorporelle du LDLc, bien qu'une approche thérapeutique coûteuse et longue, est un traitement d'appoint important pour les patients atteint d'HF en particulier pour la forme homozygote. Dans cette forme, elle doit être mise en place le plus tôt possible, avant les médicaments car ceux-ci ne suffisent pas pour réduire efficacement le LDLc. Néanmoins, elle doit toujours être associée à une alimentation adaptée qui est indispensable pour ralentir la constitution des lésions artérielles.

Chez les patients HF hétérozygote dont le taux de LDLc reste très élevé (supérieur à 2 g/L ou 3 g/L selon leurs antécédents cardiovasculaires), malgré le régime et les traitements hypolipémiants, la LA peut être également recommandée.

Comme la LA abaisse les taux de LDLc, cela aboutit à une amélioration des événements cardiovasculaires, et entraîne fréquemment une régression des xanthomes cutanés. Elle est contraignante pour les patients quant à la fréquence du traitement requis : une séance par semaine pour les patients atteints d'HF homozygote ou hétérozygote mal équilibrée et d'une séance toutes les 2 ou 3 semaines chez les hétérozygotes bons répondeurs. Les séances ont une durée d'environ 2 à 3 heures, elles entraînent fréquemment des ecchymoses.

Les effets secondaires de l'aphérèse comprennent hypotension, douleur abdominale, nausées, paresthésies liées à l'hypocalcémie, anémie ferriprive et réactions allergiques. Ceux-ci sont rarement sérieux mais peuvent être débilissants.

Selon la technique utilisée, en particulier avec les méthodes d'absorption de LDL au dextrane sulfate et d'hémo perfusion, un traitement concomitant par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est contre-indiqué en raison du risque d'hypotension sévère, de flush, bradycardie et dyspnée. Cette contre-indication est liée à la libération de bradykinines lors de la séance, qui doivent être rapidement métabolisées.

Une LA peut diminuer les taux plasmatiques de LDLc de 55 à 70 % par rapport aux niveaux pré-traitement, avec des taux de LDLc proches de la normale obtenus grâce à une séance par semaine. Cependant, la séance est suivie d'une rapide augmentation du LDLc quelques jours après puis d'une augmentation plus lente au cours des 1 à 2 semaines suivantes. Au fil des séances le LDLc moyen est plus faible bien que le taux puisse revenir au taux de base avant la séance suivante.

Il existe des preuves cliniques que la LA à long terme peut contribuer à la régression et/ou à la stabilisation de plaques d'athérome et à l'amélioration du pronostic CV. D'autres effets, y compris une réduction marquée de la Lp (a) ajoutent un bénéfice à ce pronostic. L'accumulation de données suggère fortement que lorsque l'aphérèse précoce est initiée, le pronostic est meilleur.

En pratique, le traitement doit être débuté le plus tôt possible. L'âge de début et la fréquence du traitement représentent un compromis entre la faisabilité pratique, la sévérité de la maladie, le coût, le besoin clinique d'atteindre la cible LDLc et le choix du patient. Chez les patients très jeunes (≈ 2 ans), l'accès veineux peut être un problème, bien que cela puisse être réalisé avec une canule veineuse périphérique. L'aphérèse des lipoprotéines peut être poursuivie pendant la grossesse.

2.9. Inhibiteurs de la PCSK9 (Ajufo, Rader, 2016) (Santos, Gidding et *al.*, 2016) (Kazi, Moran et *al.*, 2016) (Taylor, Thompson, 2016) (Thiery, Burkhardt, 2016)

Deux anticorps monoclonaux sont, à ce jour, autorisés en France : l'Alirocumab ou Praluent® développé par Sanofi et l'Evolocumab ou Repatha® développé par le laboratoire Amgen.

Une troisième molécule, le Bococizumab, est un médicament dont le développement a été arrêté car étant un anticorps partiellement humanisé il y a eu apparition d'autoanticorps neutralisant qui atténuent l'efficacité du médicament de façon assez notable en quelques mois. L'effet du médicament était très fort initialement (baisse de 50 à 60 % du LDLc) mais en 6 à 9 mois le cholestérol remontait malgré la continuation du traitement. C'est la raison pour laquelle Pfizer a renoncé à poursuivre le développement de cette molécule.

Des preuves suggèrent que la thérapie traditionnelle de réduction du LDLc, comme les statines, augmente les taux de PCSK9. De plus, les patients qui répondent à un traitement par statine présentent une augmentation plus importante de PCSK9 par rapport aux non-répondeurs. Ainsi, d'autres thérapies hypolipémiantes qui n'ont pas cet effet sont les bienvenues.

L'utilisation de ces inhibiteurs de PCSK9 pourraient être une alternative lorsque les thérapies actuelles ne sont pas suffisantes. Ils pourront notamment permettre aux patients d'échapper à la LA.

2.9.1. Mécanisme d'action (Wierzbicki, Grant, 2016) (Raal et *al.*, 2015)

L'observation que les individus porteurs d'une perte de fonction de PCSK9 ont un taux de LDLc inférieur et une incidence réduite de coronaropathie a généré un grand intérêt pour PCSK9 en tant que cible thérapeutique pour l'abaissement du LDLc.

PCSK9 est une sérine protéase impliquée dans la dégradation des LDLr et se trouve principalement dans le foie, l'intestin, le rein et dans le cerveau en particulier dans le cervelet. Mais la fonction de PCSK9 dans ces organes n'est pas claire.

La majorité des PCSK9 peuvent être détectées dans le plasma, même si des données récentes indiquent qu'une proportion de PCSK9 circule liée aux lipoprotéines contenant l'apoB (LDL et VLDL). Les preuves suggèrent que PCSK9 se lie aux LDL, dirigeant le complexe récepteur de particules LDL vers le lysosome, empêchant ainsi la recirculation du LDLr, diminuant les LDLr de surface cellulaire disponibles, avec une augmentation résultante du LDLc sérique. On peut s'attendre à ce que l'inhibition de PCSK9 augmente le nombre de LDLr disponibles pour la liaison, car cela permet d'empêcher la destruction lysosomiale des LDLr et d'augmenter ainsi leur expression à la surface des cellules ce qui favorise l'élimination du LDLc de la circulation sanguine.

Les récepteurs au LDLc se lient également à des VLDL riches en triglycérides et IDL. Ainsi, les anti-PCSK9 permettent une réduction de ces autres lipoprotéines comme le montre la réduction des taux d'apoB et de TG. Ils entraînent également une réduction des taux de Lp (a), qui est une forme de LDLc liée à l'apolipoprotéine (a). Toutefois, le mécanisme exact selon lequel ces molécules baissent le taux de Lp (a) n'est pas entièrement compris.

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

Compte tenu du mécanisme d'action, ces médicaments sont efficaces pour réduire le LDLc chez tous les patients ayant la capacité d'exprimer les récepteurs aux LDL dans le foie. Cette approche pharmacologique est donc efficace chez une grande majorité de patients y compris ceux avec HFHe et bien qu'à un niveau inférieur ceux atteints d'HFHo avec une expression LDLr résiduelle.

L'efficacité de ces molécules a été une grande surprise chez les patients atteints d'HFHo : une étude avec l'Évolocumab a montré une variation de la réponse allant de 0 à 45 % de réduction du LDLc chez les patients déficients en récepteurs LDL. Car si les deux copies du récepteur LDL contiennent des mutations, elles peuvent encore avoir une activité résiduelle.

2.9.2. Mode d'administration

Les anticorps anti-PCSK9 sont des anticorps monoclonaux humains, ce qui a l'avantage de limiter le risque de déclencher une réponse immunitaire.

Les anticorps s'injectent par voie sous-cutanée à l'aide d'un auto-injecteur dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras. La voie intraveineuse et la voie intramusculaire ne doivent pas être utilisées. Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans des régions où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. Ces dispositifs ont l'avantage de rendre le patient autonome puisque l'auto-injection, par le patient lui-même, peut être envisagée après que celui-ci ait reçu une formation adéquate par un professionnel de santé.

Les divers dosages ou fréquences d'administration donnent aux médecins suffisamment de souplesse pour adapter le traitement de leurs patients, en fonction de la variation du LDLc.

2.9.3. Interactions

Les anti-PCSK9 étant des agents biologiques, aucun effet pharmacocinétique sur d'autres médicaments ni aucun effet sur les enzymes du cytochrome P450 ne sont attendus. Ces médicaments étant injectés, il n'y a pas non plus d'interaction attendue lors de l'absorption avec les médicaments *per os*.

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

2.9.4. Evolocumab - REPATHA® (EMA, 2018)

C'est une immunoglobuline monoclonale humaine de type IgG2 qui se lie à PCSK9. Elle est produite par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

2.9.4.1. Indications

L'Evolocumab est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDLc, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Il est également indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. Cependant le remboursement n'est possible que dans cette dernière indication.

2.9.4.2. Posologie

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

Dans le cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte, chez l'adulte, la dose de Repatha® est administrée selon deux schémas possibles : soit 140 mg toutes les deux semaines ou 420 mg une fois par mois.

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

Les patients sous LDL-aphérèse peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les 2 semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier de LA.

La dose de 420 mg est réalisée en utilisant 3 stylos préremplis dans un délai de 30 minutes.

En cas d'un oubli d'une dose de Repatha®, le RCP préconise de conseiller au patient d'administrer cette dose oubliée dès qu'il le constate et de l'orienter vers le médecin pour savoir quand prendre la dose suivante.

2.9.4.3. Interactions

L'interaction pharmacocinétique entre les statines et l'évolocumab a été évaluée lors des essais cliniques. Une augmentation d'environ 20 % de la clairance de l'évolocumab a été observée chez les patients traités conjointement par statines. Cependant aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

2.9.4.4. Effets indésirables (Blom et *al*, 2014) (Sabatine et *al*, 2015)

D'après le RCP, il est rapporté le plus fréquemment une rhinopharyngite (4,8 %), une infection des voies respiratoires supérieures (3,2 %), des dorsalgies (3,1 %), des arthralgies (2,2 %), la grippe (2,3 %) et des nausées (2,1 %).

On peut néanmoins citer d'autres effets indésirables observés tels que des éruptions cutanées ou des réactions au site d'injection telles qu'un érythème, une douleur ou une ecchymose.

2.9.4.5. Conditions de prescription et de délivrance

L'évolocumab est soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. La prescription doit être réalisée selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique). Le renouvellement n'est pas restreint.

2.9.4.6. Etudes (HAS, 2015) (Robinson et *al.*, 2014) (Raal et *al.*, 2015) (Sabatine et *al.*, 2017) (Shwartz et *al.*, 2014) (Blom et *al.*, 2014) (Koren et *al.*, 2014) (Stroes et *al.*, 2014) (Raal et *al.*, 2017)

Dans son avis du 16 décembre 2015, la Commission de la transparence a évalué l'efficacité et de la tolérance de Repatha® sur la base de 9 études dont le critère principal de jugement était uniquement biologique, le taux de LDLc sérique.

Quatre d'entre elles ont été réalisées chez des patients ayant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte :

- l'étude LAPLACE qui a étudié l'efficacité et la tolérance de l'évolocumab ± ézétimibe en double aveugle chez 1896 patients traités par une statine, a permis d'affirmer qu'aucun ajustement posologique des statines n'est nécessaire lors de l'utilisation avec l'évolocumab quel que soit le type, la dose ou l'intensité de la statine. Cette étude a mis en avant que l'évolocumab ajouté au traitement par statine à intensité modérée ou élevée a entraîné une baisse supplémentaire du taux de LDLc.
- l'étude DESCARTES randomisée en double aveugle réalisée chez 901 patients sur 52 semaines, a permis d'affirmer que l'évolocumab ajouté au régime alimentaire seul, à l'atorvastatine à faible dose, ou à l'atorvastatine à forte dose, avec ou sans ézétimibe, a significativement réduit le taux du LDLc chez les patients.
- l'étude MENDEL-2 portant sur l'utilisation de Repatha® en monothérapie versus placebo et ézétimibe dans un essai de phase III a permis de confirmer la diminution significative du LDLc par rapport au placebo ou à l'ézétimibe et a permis de constater une bonne tolérance chez les patients atteints d'hypercholestérolémie.
- l'étude GAUSS-2 portant sur l'utilisation de Repatha® en monothérapie versus ézétimibe, chez les patients hypercholestérolémiques qui sont incapables de tolérer des doses efficaces de statines. 307 patients ont été randomisés pour différents régimes d'évolocumab, un placebo ou l'ézétimibe pendant 12 semaines. Dans les bras évolocumab, 12 % présentaient des effets indésirables et le taux de LDLc était réduit de 53-55 % contre 23 % d'effets indésirables et une réduction de 16 % du LDLc avec l'ézétimibe seul.

Les trois autres ont été conduites chez des patients ayant une HF :

- l'étude RHUTERFORD-2 versus placebo sur 12 semaines chez 329 patients, a permis d'affirmer que chez les patients atteints d'HFHe, l'évolocumab administré à la dose de 140 mg toutes les 2 semaines, soit 420 mg par mois, est bien toléré et permet une réduction rapide d'environ 60 % du LDLc.
- l'étude TESLA versus placebo, a porté sur 49 patients atteints d'HFHo. Chez les 33 patients ayant reçu l'évolocumab, la réduction moyenne du taux de LDLc était de 31 %. Il y avait des résultats similaires entre adultes et adolescents.
- l'étude TAUSSIG est une étude de l'innocuité, de l'efficacité et de la tolérance à long terme de l'évolocumab. Elle a confirmé la réduction des taux de LDLc que les patients soient ou pas sous LA.

Deux autres études de suivi des principales études précitées (OSLER 1 et OSLER 2) ont eu pour objectif principal l'évaluation de la tolérance à long terme (5 ou 2 ans, respectivement). OSLER a permis de constater une incidence plus faible d'évènements CV chez les personnes traitées par l'évolocumab.

Sur la base des résultats de ces études, la Commission de la transparence a estimé que :

- le SMR (Service Médical Rendu) de Repatha® est important et l'amélioration du SMR mineure (ASMR IV) chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une HFHe en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. Cette indication est celle prise en charge par l'Assurance Maladie.
- le SMR est insuffisant dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (hétérozygote héréditaire et non héréditaire) ou d'une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire.

La Commission réévaluera Repatha® notamment sur la base des résultats de l'étude FOURIER publiés en mars 2017 (permettant d'évaluer l'impact de l'évolocumab sur la survenue des évènements cardiovasculaires). Elle met en jeu près de 27 000 patients et permet de comparer les résultats CV entre le groupe « statine et placebo » et le groupe « statine et évolocumab » sur une période de cinq ans).

L'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'évolocumab en association à une statine ± ézetimibe en termes de morbi-mortalité, mais aussi la sécurité et la tolérance à long terme ainsi que l'impact de la réduction drastique du LDLc sur les fonctions cognitives.

En effet, dans l'étude FOURIER était nichée une 2^{ème} étude de sécurité qui s'appelle EBBINGHAUS qui a analysé les effets du traitement sur la cognition des médicaments hypocholestérolémians en général et des inhibiteurs de PCSK9 en particulier. Cette étude ne retrouve pas d'effet sur la cognition. Cependant, il faut émettre la réserve que la durée de suivi de l'étude FOURIER n'est que de 26 mois.

Les effets sur la cognition, qui étaient une grande crainte, ne semblent pas confirmés. En effet, il y avait eu quelques rapports dans les études de phase 2, de dépression, de suicide, de troubles cognitifs (désorientation, délire, amnésie, trouble de la mémoire, démence). Et après cette étude prospective sur 2 ans on ne retrouve pas ces effets. Cependant, la question de la glycémie (diabète) n'est pas totalement résolue.

2.9.5. Alirocumab – PRALUENT® (Sanofi Aventis Canada, 2018) (EMA, 2018)

C'est une immunoglobine monoclonale humaine de type IgG1. L'anticorps est fabriqué grâce à la technologie de l'ADN recombinant à partir de cellules ovariennes de hamster chinois.

2.9.5.1. Indications

Il a reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDLc, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Il n'est remboursable que dans l'indication suivante : « en association à un traitement hypolipémiant optimisé, chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse ».

2.9.5.2. Posologie

La présentation est sous forme de stylo prérempli à 75 ou 150 mg. La dose initiale habituelle de Praluent® est de 75 mg administrée par voie sous-cutanée 1 fois toutes les 2 semaines.

Si une diminution plus importante du taux de LDLc est nécessaire (> 60 %), la dose initiale peut être de :

- 150 mg 1 fois toutes les 2 semaines ;
- ou 300 mg 1 fois toutes les 4 semaines (mensuellement). Dans ce cas, il faut effectuer 2 injections sous-cutanées consécutives de Praluent® 150 mg sur 2 sites d'injection différents.

En cas d'oubli d'une dose, le patient devra recevoir son injection dès que possible, puis reprendre le traitement selon le calendrier initial.

2.9.5.3. Interactions

Les statines et autres traitements hypolipémiants sont connus pour augmenter la production de PCSK9. Cela entraîne une augmentation de la clairance d'alirocumab médiée par PCSK9 et diminue l'exposition systémique à l'alirocumab. Comparativement à l'alirocumab en monothérapie l'exposition est environ 40 et 15 % moins élevée lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec respectivement des statines et de l'ézetimibe. Cependant la diminution du taux de LDLc est maintenue durant l'intervalle entre les administrations lorsque l'alirocumab est administré toutes les deux semaines.

2.9.5.4. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions locales au site d'injection (6,1 %) incluant érythème/rougeur, démangeaisons, gonflement douleur/sensibilité ; des symptômes des voies aériennes supérieures incluant principalement douleurs oropharyngées, rhinorrhée et éternuements ; prurit (8,1 %).

2.9.5.5. Conditions de prescription et de délivrance

Praluent® est soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Le renouvellement n'est pas restreint.

C'est un médicament d'exception, la prescription doit se faire en conformité avec la fiche d'information thérapeutique (FIT). Il est remboursable à 65 % dans l'indication « en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse ».

2.9.5.6. Etudes et avis des autorités (Moriarty et *al.*, 2016) (HAS, 2017) (Schwartz, 2014) (Kastelein et *al.*, 2017)

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

Pour la première fois, l'ajout d'un traitement hypolipémiant à des statines à la dose maximale tolérée a été associé à une réduction de la mortalité toutes causes confondues.

Un effet plus prononcé a été observé chez les patients dont le taux de LDLc de départ était supérieur ou égal à 100 mg/dl, malgré un traitement par statines à la dose maximale tolérée, et qui étaient exposés à un risque élevé d'accident cardiovasculaire.

Dans ce groupe de patients, Praluent® a réduit de 24 % le risque d'événement CV majeur et a été associé à une réduction de 29 % du risque global de mortalité.

Dans le cadre de cet essai à long terme, ayant inclus 18 924 patients, le profil de sécurité de Praluent a été cohérent avec celui observé dans les essais antérieurs consacrés à ce médicament et aucun problème de sécurité n'a été observé.

Sur la base des données disponibles lors de son évaluation (avis du 22 mars 2017), la Commission de la transparence considère que le SMR par Praluent® est important et l'ASMR mineure (ASMR IV) dans l'indication « en association à un traitement hypolipémiant optimisé, chez les patients adultes ayant une HFHe, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse ».

La première demande de remboursement de Sanofi pour cette molécule a été refusée en 2016. Une nouvelle demande de remboursement a été déposée en 2017 avec l'étude ESCAPE à l'appui. C'est une étude randomisée en double aveugle versus placebo dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'alirocumab après 12 semaines de traitement chez 62 patients atteints d'HFHe éligibles à la LA.

D'après les résultats de cette étude :

- après 12 semaines de traitement, les patients traités par alirocumab ont obtenu une réduction additionnelle de 75 % du nombre de LA versus les patients traités par placebo,
- après 6 semaines de traitement, les taux de LDLc (critère secondaire de jugement) ont diminué significativement dans le groupe alirocumab par rapport au placebo (bénéfice net de -78 mg/dL).

En termes de tolérance, les effets indésirables les plus fréquents ont été des réactions locales au site d'injection, des symptômes des voies aériennes supérieures (douleurs oropharyngées, rhinorrhées, éternuements), un prurit et le développement d'anticorps anti-alirocumab sans effet neutralisant.

D'après le plan de gestion des risques de Praluent®, les risques importants identifiés et suivis sont l'immunogénicité et les réactions systémiques d'hypersensibilité.

Le laboratoire a obtenu le remboursement du médicament uniquement dans l'indication suivante : « en association à un traitement hypolipémiant optimisé, chez les patients adultes ayant une HFHe, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse ».

Le prix des inhibiteurs de PCSK9 reste un frein à leur utilisation. Ce sont des traitements très coûteux qui se rajoutent et non pas se substituent au traitement existant. Il faut que le rapport coût/performance soit réellement positif. Ces molécules ne concernent que les patients qui gardent un taux de LDLc élevé malgré un traitement bien conduit par ailleurs. C'est pourquoi, seulement les patients à plus haut risque CV donc atteint d'HF hétérozygote pour l'alirocumab et d'HF homozygote pour l'évolocumab peuvent actuellement en bénéficier.

3. Levure de riz rouge (Gordon et *al.*, 2010) (HAS, 2017) (ANSM, 2013) (Riquier, 2011)

3.1. Présentation

La levure de riz rouge (LRR) est une moisissure de couleur rouge présente à la surface de certaines variétés de riz. Elle a été utilisée en Chine comme colorant alimentaire et exhausteur de goût pendant des siècles. Elle est présente dans de nombreux compléments alimentaires revendiquant le « maintien d'une cholestérolémie à un niveau normal ».

Les compléments alimentaires à base de LRR contiennent de la monacoline K, appelée également lovastatine, employée à faible dose.

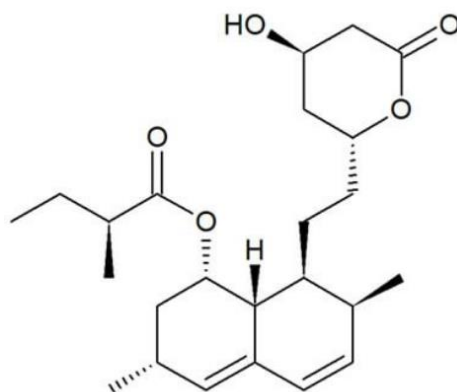


Figure 23 : Schéma de la lovastatine (Ray, 2016)

C'est une statine de première génération avec un profil de tolérance mal documenté et avec une qualité qui peut varier considérablement d'une spécialité à une autre. L'effet hypocholestérolémiant est moins puissant que celui obtenu avec les statines disposant d'une AMM et les procédés de production ne sont pas fiabilisés. Selon les spécialités, l'effet de la lovastatine varie énormément, elle peut diminuer les TG et le LDLc, augmenter le HDLc ou être sans effet sur ces paramètres.

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été rapportés sont similaires à ceux identifiés avec les statines, et sont principalement d'ordre musculaire ou hépatique (augmentation des enzymes hépatiques avec parfois des signes d'ictère), il a également été répertorié des maux de tête et des réactions allergiques.

Une diminution de la production en coenzyme Q10 (CoQ10) a été observée principalement dans les muscles, le foie et le cœur. La monacoline K agit par inhibition de la HMG-CoA réductase, or cette inhibition entraîne l'inhibition de la production en coenzyme CoQ10 car cholestérol et CoQ10 ont un précurseur en commun : le farnésylPP. Cette déplétion entraîne une toxicité avérée au niveau de ces organes. On sait que le CoQ10 joue un rôle important dans le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale et donc dans le fonctionnement musculaire. Ceci tend à confirmer son rôle dans les dommages musculaires (myopathies) observés lors d'un traitement par LRR.

D'autres toxicités sont aussi observées mais cette fois avec un métabolite secondaire, la citrinine. Cette molécule est capable d'entraîner une destruction de l'épithélium rénal ainsi qu'un élargissement des tubules collecteurs, conduisant à une néphrotoxicité.

3.3. Recommandations

En raison de la similarité des effets de ces compléments alimentaires avec ceux des médicaments de la classe des statines, l'ANSM recommande aux patients :

- de ne pas considérer les compléments alimentaires à base de LRR comme une alternative à la prise en charge médicale de l'hypercholestérolémie,
- de consulter leur médecin traitant avant d'utiliser de la LRR,
- de ne pas consommer de produits à base de LRR s'ils bénéficient déjà d'un traitement par statine, du fait d'un risque de surdosage, ces compléments alimentaires exposent à des événements indésirables similaires à ceux des autres statines,
- de ne pas prendre le relais par un complément alimentaire à base de LRR s'ils ont dû arrêter un traitement par statine, du fait de leurs effets indésirables identiques,
- de ne pas consommer de complément alimentaire à base de LRR s'ils prennent d'autres médicaments qui peuvent interagir avec les statines, notamment les médicaments de la famille des fibrates.

Par ailleurs, il semble prudent de ne pas consommer de pamplemousse (fruit ou jus) avec un complément alimentaire à base de LRR, le pamplemousse augmentant le taux de lovastatine dans le sang et faisant courir ainsi un risque de surdosage. De même, les femmes enceintes et allaitantes devront éviter la consommation de ces compléments alimentaires à base de LRR, du fait de la contre-indication des statines dans ce même type de situation.

Les produits à base de LRR font l'objet d'une surveillance de leurs effets indésirables par le dispositif de nutrivigilance de l'Anses et d'une surveillance de leur mise sur le marché par la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes). L'Anses considère que le statut de ces produits doit être clarifié au niveau européen et que leur circuit de commercialisation doit permettre de garantir le respect des recommandations de l'ANSM.

Ces compléments ne sont donc pas une alternative aux médicaments utilisés pour le traitement de l'excès de cholestérol, et ne doivent pas être employés en association à un traitement par statine ni en substitution d'une statine.

Conclusion

Comme nous l'avons vu l'HF n'est pas une maladie rare. Elle est la maladie génétique autosomale dominante la plus fréquente chez l'homme. C'est un trouble génétique causé par une mutation du gène du LDLR, de l'apoB ou de PCSK9, qui peut conduire à l'apparition d'athérosclérose et peut donc entraîner une maladie coronarienne avec un risque de décès prématuré.

Cependant, l'HF n'est pas la seule explication au développement précoce de l'athérosclérose. Pour limiter au maximum la formation de ces plaques d'athérome, le contrôle de l'ensemble des facteurs de risque CV et du style de vie permet de contrebalancer efficacement le pronostic CV défavorable de l'HF. C'est là que le pharmacien joue un rôle central, notamment pour faire assimiler au patient que son objectif prioritaire ne doit pas être uniquement la baisse du LDLc, mais surtout la baisse du risque CV dans sa globalité. Il pourra ainsi prodiguer des conseils hygiéno-diététiques au patient. Le pharmacien intervient également dans la prise en charge éducationnelle et motivationnelle sur le style de vie, il pourra informer le patient sur les bonnes habitudes à prendre pour lui permettre d'atteindre ses objectifs lipidiques et lui permettre d'être adhérent aux traitements médicamenteux. Il va également surveiller la bonne tolérance du traitement en contrôlant les éventuels effets indésirables et veiller à la bonne utilisation des compléments alimentaires de LRR.

Un patient atteint d'HF doit donc suivre des règles hygiéno-diététiques comme par exemple adopter une alimentation qui favorise les AG mono et poly-insaturés au lieu des AG *trans* ou des AG saturés, ainsi que les fibres et les stérols végétaux ; pratiquer une activité physique régulière, ne pas fumer. Une prise en charge médicamenteuse doit systématiquement être mise en place. Les statines sont les plus utilisées viennent ensuite l'ézétimibe et les résines.

Bien qu'un certain nombre de traitements hypolipémiants soient disponibles tous les patients atteints d'HF n'en bénéficient pas car ils s'ignorent. En effet, la réalisation d'un dépistage adéquat reste un défi. L'HF apparaît être largement sous diagnostiquée et sous-traitée. Ces patients sont souvent diagnostiqués seulement après avoir eu leur premier évènement CV. Il est important que les professionnels de santé s'efforcent d'accorder plus d'attention au diagnostic et au traitement adéquat de l'HF. De nombreuses années de vie en bonne santé peuvent être gagnées avec une meilleure prise en charge de ces patients.

Inversement, les personnes diagnostiquées ne parviennent pas toujours à atteindre l'objectif du taux de LDLc fixé, par une pharmacothérapie conventionnelle. De nouvelles thérapeutiques, comme les inhibiteurs de PCSK9 devraient enfin permettre de baisser les taux de LDLc à un niveau convenable. Ils représentent une approche très prometteuse, avec l'alirocumab et l'évolocumab qui ont déjà démontré leur efficacité en termes de réduction du LDLc et du risque CV. Ils peuvent abaisser le LDLc à des niveaux physiologiques quasi-normaux et semblent être bien tolérés. Leur posologie permet d'améliorer l'adhérence et l'observance, ce qui se traduit par une réduction significative du risque de maladie CV.

Après une phase de décroissance des coûts de la thérapeutique des dyslipidémies, consécutive à l'apparition des statines génériques, l'apparition de nouvelles molécules onéreuses telles que les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 a conduit à limiter les indications aux patients atteints d'HF dans la perspective d'une efficacité suffisante. Il est donc essentiel d'identifier ces patients afin de leur faire bénéficier d'une baisse maximale du LDLc et donc de faire diminuer leur risque CV.

La LDL-aphérèse peut être utilisée dans le cas où la maladie n'est pas équilibrée malgré la combinaison de plusieurs thérapeutiques. La LA va épurer du sang des particules LDL mais reste couteuse 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 entraînant l'HF. La génétique permettrait donc à terme de traiter la maladie puisque la protéine mutée serait alors normale et parfaitement fonctionnelle et le patient définitivement guérit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Acadpharm. Cholestyramine. Publié le 15 janvier 2016
<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Cholestyramine> consulté le 3 mai 2018.
2. Ajufo E., Rader DJ. (2016) Recent advances in the pharmacological management of hypercholesterolaemia. *The Lancet*, 4(5), 436-446.
3. Ameli. Le risque cardiovasculaire et ses facteurs
<https://www.ameli.fr/eure/assure/sante/themes/risque-cardiovasculaire/definition-facteurs-favorisants> consulté le 08 mai 2017.
4. Amundsen AL., Ose L., Nenseter MS., Ntanios FY. (2002) Plant Sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL-cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(2), 338-344.
5. Anderson TJ., Grégoire J., Hegele RA., Couture P., Mancini GB., McPherson R. et al. (2013) 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Canadian Journal of Cardiology*, 29(2), 151-167.
6. Anhet. Quels examens peuvent être prescrits pour dépister et suivre l'hypercholestérolémie familiale ? <http://www.anhet.fr/index.php/l-hypercholesterolemie-familiale-et-moi/mes-examens.html> consulté le 08 mai 2017.
7. ANSES, Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail relatif à « Evaluation du risque et du bénéfice liés à la consommation de produits alimentaires enrichis en phytostérols ou en phytostanols », 6 juin 2014.
8. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé « Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge : mises en garde de l'ANSM - Point d'information ». <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>. Consulté le 24 avril 2018.

9. ANSM Recommandations pour le bon usage des autotests vendus en pharmacie – Point d’information publié le 8 février 2018 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Recommandations-pour-le-bon-usage-des-autotests-vendus-en-pharmacie-Point-d-information> consulté le 6 mai 2018.
10. Arca M. (2017) Atherosclerosis, Old challenges and new opportunities in the clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) : The promises of PCSK9 inhibitors. *Atherosclerosis*, 256, 134-145.
11. Astrup A., Dyerberg J., Elwood P., Hermansen K., Hu FB., Jakobsen MU. et al. (2011) The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease : where does the evidence stand in 2010 ? *Am J Clin Nutr*, 93(4), 684-688.
12. Attias D., Besse B. Lellouche N. *Cardiologie Vasculaire* Vernazobres-Grego, 2013.
13. Ballantyne C. *Clinical Lipidology : A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2ème édition, Saunders, 2014.
14. Bates B., Bickley L. *Guide de l'examen clinique : nouvelle édition 2014*. Arnette. 2014Beaudeux JL., Durand G. *Biochimie médicale - Marqueurs actuels et perspectives*. Lavoisier, 2011.
15. Becquemont L. (2003) Interactions médicamenteuses et hypolipémiants. *Thérapie*, 58(1), 85-90.
16. Béliard S., Bonnet F., Bouhanick B., Bruckert E., Cariou B., Charrière S., et al. (2016) Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. *Diabetes Metab*, 78(1), 43-53.
17. Béliard S., Carreau V., Carrié A., Giral P., Duchêne E., Farnier M. et al. (2014) Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia : can we do better ? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. *Atherosclerosis*, 234(1), 136-141.

18. Benn M., Watts GF., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard.BG. (2016) Mutations Causative of Familial Hypercholesterolaemia : Screening of 98 098 Individuals from the Copenhagen General Population Study Estimated a Prevalence of 1 in 217. *European Heart Journal* 37(17), 1384-1394.
19. Blacher J., Agnoletti D. (2011) Échelles de risque cardiovasculaire : Cardiovascular risk scales. *Médecine des Maladies Métaboliques* 5(3).
20. Blom DJ., Hata T., Bolognese M., Lillstol MJ., Toth PD., Burgess L. et al., (2014) A 52 week placebo controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia, *The New England Journal of Medicine. N Engl J Med*, 370(19), 1809-1819.
21. Boger RH. (2001) Drug interactions of the statins and consequences for drug selection. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 39(9), 369-382.
22. Bounhoure JP., Vacheron A. *Prévention cardiovasculaire et principaux facteurs de risque*. Editions Lavoisier, 2017.
23. Bourre JM. *Le Cholestérol*, Edition Privat, 1997.
24. Bruckert E., Chapman J., Ferrières J., Krempf M. *Livre blanc : approche diététique de l'hypercholestérolémie*. Unilever, 2015.
25. Camus G. Qu'appelle-t'on « bon » et « mauvais » cholestérol ? <https://planet-vie.ens.fr/content/bon-et-mauvais-cholesterol> , consulté le 02 mai 2018.
26. Cannon CP. (2014) IMPROVE-IT Trial : A comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *American Heart Association*, 456(5), 826-832.
27. Catapano AL., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman MJ., Drexel H. et al. (2016) 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 70(2).
28. Caulin C. *Vidal Recos Recommandations en pratique*, Vidal, 6ème édition, 2015.

29. Cederberg H., Stancakova A., Yaluri N., Modi S., Kuusisto J., Laakso M. (2015) Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion : a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*, 58(5), 1109-1117.
30. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM). Statines et prévention des risques cardiovasculaires, dossier CNHIM, février 2005.
31. Chong PH., Seeger JD., Franklin C. (2001) Clinically relevance differences between the statins : implications for therapeutic selection, *Am J Med*, 111(5), 390-400.
32. Civeira F., Ros E., Jarauta E., Plana N., Zambon D., Puzo J., Juan P. et al. (2009) Comparison of Genetic versus Clinical Diagnosis in Familial Hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*, 102(9), 1187-1193.
33. Coker M., Ucar SK., Simsek DG., Darcan S., Bak M., Can S. (2009) Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial*. 13(2), 121-128.
34. Collaboration. (2009) The Emerging Risk Factors. Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 302(4), 412-423.
35. Collectif, *Vidal Le dictionnaire 2018*, Vidal, 2018.
36. Conroy R., Pyörälä K., Fitzgerald A., Sans S., Menotti A., De Backer D. et al. (2003) Estimation of Ten-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Europe : The SCORE Project. *European Heart Journal*, 24(11), 987-1009.
37. Conseil scientifique des concours de l'internat en pharmacie. Valeurs biologiques usuelles. [http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes biologiques adultes 2009.pdf](http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf). Ed nov 2009.
38. Couriol A., Chevalier K. Synthèse couteuse en énergie. Publié le 06 novembre 2016. <http://b.21-bal.com/law/498/index.html> consulté le 02 mai 2018.

39. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg HN., Raal FJ., Santos RD., Hegele RA. et al. (2014) Homozygous Familial Hypercholesterolaemia : New Insights and Guidance for Clinicians to Improve Detection and Clinical Management. A Position Paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*, 35(32), 2146-2157.
40. Dallongeville J., Marecaux N., Amouvel P. (2010) Acides gras oméga-3 et risque cardiovasculaire. *OCL Journal*, 17(4), 232-235.
41. De Jong A., Plat J., Bast A., Godschalk RW., Basu S., Mensink RP. (2008) Effects of plant sterol and stanol ester consumption on lipid metabolism, antioxidant status and markers of oxidative stress, endothelial function and low-grade inflammation in patients on current statin treatment, *Eur J Clin Nutr*, 62(2), 263-273.
42. DeGoma EM., Ahmad ZS., O'Brien EC., Kindt I., Shrader P., Newman CB., et al., (2016) Treatment gaps in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States : data from the CASCADE-FH Registry. *Circ Cardiovasc Genet*, 9(3), 240-249.
43. Descamps O.S. (2016) Les inhibiteurs de PCSK9 : une nouvelle classe d'hypolipémiants. *Louvain Med*, 135(5), 291-297.
44. Desai NR., Kohli P., Giugliano RP., O'Donoghue ML., Somaratne R., Zhou J. et al. (2013) AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy : an analysis from the LDL-C Assessment with Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. *Circulation*, 128(9), 969-969.
45. Diabete.com Colesterolo “cattivo” e colesterolo “buono”. Perché ? publié le 22 avril 2017 <https://www.diabete.com/colesterolo-cattivo-e-colesterolo-buono-perche/> consulté le 02 mai 2018.
46. Direction de l'information légale et administrative. Autotests vendus en pharmacie : comment les utiliser ? <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A12408> consulté le 6 mai 2018.

47. EBBINGHAUS : Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence oN coGnitive HeAlth in High cardiovascUlar Risk Subjects. ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02207634. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/sNCT02207634>.
48. EDP Biologie. Autotests : pertinence médicale et limites <https://www.edp-biologie.fr/actualites/2460-autotests-pertinence-medicale-et-limites> consulté le 6 mai 2018.
49. EMA (European Medicines Agency), Praluent : EPAR Product Information, (Résumé des Caractéristiques du Produit), http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf, consulté le 15 mars 2018.
50. EMA (European Medicines Agency), Repatha : EPAR Product Information, (Résumé des Caractéristiques du produit), http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf, consulté le 15/03/18.
51. Ennezat P.V. *Cardiologie et pathologies vasculaires*. Med-Line Editions, 2007.
52. Estruch R., Martínez-González MA., Corella D., Salas-Salvadó J., Fitó M., Chiva-Blanch G., Fiol M. et al. (2016) Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference : a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *The Lancet*, 4(8), 666-676.
53. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas MI., Corella D., Arós F. et al. (2013) Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *New England Journal of Medicine*, 369(7), 676-677.
54. Farnier M. (2015) Comment je fais le diagnostic d'une hypercholestérolémie familiale ? *Cordiam*, 6.
55. Farnier M., Bruckert E., Boileau C., Krempf M. Diagnostic et traitement des HF chez l'adulte : recommandations de la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA), 2013.
56. Feltgen K. Poullétier De La Salle et la découverte du cholestérol. CHU de Rouen. <https://www.chu-rouen.fr/wp-content/uploads/sites/2/2017/04/Poullétier-de-la-Salle-et-la-decouverte-du-cholesterol-Dr.-Karl-Feltgen-Seance-GHHR-26-octobre-1994.pdf>, consulté le 15 juin 2016.

57. Ferranti SD., Rodday AM., Mendelson MM., Wong JB., Leslie LK., Sheldrick RC. (2016) Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*, 134(18), 395-396.
58. Ferrières J. (2017) Les recommandations de 2016 de la Société européenne de cardiologie sur la prise en charge des dyslipidémies. *La Presse Médicale*, 46(7-8), 688-696.
59. Fondation Cœur et artères, Le sel en petite quantité. <http://www.fondacoEUR.com/videos-sante/le-sel> consulté le 16 avril 2018.
60. Gagné C., Gaudet D., Bruckert E. et al. (2002) Efficacy and Safety of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin or Simvastatin in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*, 105(21), 2469-2475.
61. Garcia-Calvo M., Lisnock JM., Bull H., Hawes B., Burnett D., Braun M. et al. (2005) The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *PNAS*, 102(23), 8132-8137.
62. Gidding SS., Champagne MA., De Ferranti SD., Defesche J., Ito MK., Knowles JW. et al. (2015) The agenda for familial hypercholesterolemia. A scientific statement from the American heart association. *Circulation*, 132(22), 2167-2192
63. Giral P. (1998) Athérome : anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention. *Rev Prat*, 48(1), 99-106.
64. Girardet JP. (2016) Hypercholestérolémie familiale : diagnostic, prise en charge, dépistage. *JIM*, 42(6), 930-950.
65. Girardet JP. (2015) Indications des statines chez l'enfant hypercholestérolémique. *Arch Pediatr*, 22(8), 900-903.
66. Girardet JP., Luc G., Rieu D., Bruckert E., Darmaun D., Farnier M. et al. (2011) Prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant : recommandations du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie et de la Nouvelle société française d'athérosclérose. *Arch Pediatr*, 18(2), 217-229.

67. Goldberg AC., Hopkins PN., Toth PP., Ballantyne CM., Rader DJ., Robinson JG. et al. (2011) Familial hypercholesterolemia : screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. Clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 5(3), 1-8.
68. Gordon RY., Cooperman T., Obermeyer W., Becker DJ. (2010) Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products : buyer beware. *Arch Intern Med*, 170(19), 1722-1727.
69. Hagiwara N., Kawada-Watanabe E., Koyanagi R., Arashi H., Yamaguchi J., Nakao K. et al. (2017) Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia : the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J*, 38(29), 2264-2276.
70. Hammersley D., Signy M. (2017) Ezetimibe : an update on its clinical usefulness in specific patient groups. *Ther Adv Chronic Dis*, 8(1), 4-11.
71. Hansel B., Giral P. (2015) Cholestérol alimentaire et morbi/mortalité cardiovasculaire, *Oilseeds & fats Crops and Lipids Journal*, 50(4), 202-208.
72. Harada-Shiba M., Arai H., Oikawa S., Ohta T., Okada T., Okamura T. et al. (2012) Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia, *J Atheroscler Thromb*, 19(12), 1043-1060.
73. Harris WS., Mozaffarian D., Rimm E., Kris-Etherton P., Rudel LL., Appel LJ. et al. (2009) Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease : a science advisory from the American Heart Association Nutrition subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism ; Council on Cardiovascular Nursing ; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 119(6), 902-907.
74. HAS. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Avis de la Commission de la Transparence du 16 décembre 2015 HAS. Évaluation et prise en charge du risque cardio-vasculaire. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2754387/fr/evaluation-et-prise-en-charge-du-risque-cardio-vasculaire Consulté le 19 avril 2017.

75. HAS. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Avis de la Commission de la Transparence du 22 décembre 2017.
76. HAS. Fiche mémo, évaluation du risque cardiovasculaire, février 2017, www.has-sante.fr, 2017.
77. HAS. Fiche mémo : Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/fiche_memo_dyslipidemies_v2.pdf consulté le 2 janvier 2018.
78. HAS. Rapport d'élaboration de la fiche mémo sur les principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir5/rapport_dyslipidemies_pour_mel.pdf consulté le 7 novembre 2017.
79. He FJ., Li J., Macgregor GA. (2013) Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure : Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 346.
80. Health appointments <https://healthappointments.com/chapter-7-the-head-and-neck-essays/5/> consulté le 3 mai 2018.
81. Health appointments <https://healthappointments.com/mcphs-anterior-seg-eyelid-condition-pictures-essays/> consulté le 3 mai 2018.
82. Hebert E. Les composés lipidiques en cosmétologie Publié le 4 février 2013 <http://www.mamzelleemie.com/les-composes-lipidiques-en-cosmetologie-1-les-acides-gras/> consulté le 3 mai 2018.
83. Hemphill Linda C. (2010) Familial hypercholesterolemia : current treatment opinions and patient selection for low-density lipoprotein apheresis. *J Clin Lipidol*, 4, 346-349.
84. Hendriks HF., Weststrate JA., Van Vliet T., Meijer GW. (1999) Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr*, 53(4), 319-327.
85. Hooper L., Summerbell CD., Thompson R., Sills R., Roberts FG., Moore H. et al. (2011) Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database*, 134(2), 182-183.

86. Hopkins P., Toth P., Ballantyne C., Rader D. (2011) Familial Hypercholesterolemias : Prevalence, Genetics, Diagnosis and Screening Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 5(3), 9-17.
87. Hudgins LC., Gordon BR., Parker TS. (2002) LDL apheresis : an effective and safe treatment for refractory hypercholesterolemia, *Cardiovasc Drug Rev*, 20(4), 271-280.
88. Hussain R., Yusuf S., Wayne H., Giles M., Janet B., Croft D. et al. (1998) Impact of Multiple Risk Factor Profiles on Determining Cardiovascular Disease Risk. *Preventive Medicine*, 27(1), 1-9.
89. Jakulj L., Vissers MN., Groen AK., Hutten BA., Lutjohann D., Veltri EP., et Kastelein JP. (2010) Baseline Cholesterol Absorption and the Response to Ezetimibe/Simvastatin Therapy : A Post-Hoc Analysis of the ENHANCE Trial. *Journal of Lipid Research*, 51(4), 755-762.
90. Julius U., Frind A., Tselmin S., Kopprasch S., Poberschin I., Siegert G. (2008) Comparison of different LDL apheresis methods. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 6(5), 629-639.
91. Juneau M. Sel et maladies cardiovasculaires. *Observatoire de la prévention*, 2017.
92. Kamstrup PR., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard BG. (2014) Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol*, 63(5), 470-477.
93. Kastelein JJ., Akdim F., Stroes ESG., Zwinderman AH., Bots ML., Stalenhoef AFH. et al. (2008) Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *New Engl J Med*, 359(5), 529-530.
94. Kastelein JJ., Hovingh GK., Langslet G., Baccara-Dinet MT., Gipe DA., Chaudhari U. et al. (2017) Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab versus placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol*, 37(48), 3588-3595.
95. Katan MB., Grundy SM., Jones P., Law M., Miettinen T., Paoletti R. (2003) Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc*, 78(8), 965-978.

96. Kazi DS., Moran AE., Coxson PG., Penko J., Ollendorf DA., Pearson SD. et al. (2016) Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA*, 316(7), 743-753.
97. Kirkiacharian S. *Guide de chimie médicinale et médicaments*, Editions TEC & DOC, 2010.
98. Koren MJ., Lundqvist P., Bolognese M., Neutel JM., Monsalvo ML., Yang J. et al. (2014) Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia : the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 63(23), 2531-2540.
99. Laitinen K., Isolauri E., Kaipiainen L., Gylling H., Miettinen TA. (2008) Plant stanol ester spreads as components of a balanced diet for pregnant and breast-feeding women : evaluation of clinical safety. *Br J Nutr*, 101(12), 1797-1804.
100. Lecerf JM. Cahier de Nutrition et de Diététique. *Lipides et santé*, 2007.
101. Lecerf JM. (2012) Le cholestérol alimentaire : Effets sur les lipides plasmatiques et sur le risque cardiovasculaire. *Bulletin d'informations scientifiques*, 14.
102. Lecerf JM., Schlienger JL. *Nutrition prévention et thérapeutique*, éditions Elsevier Masson, 2016.
103. Lehmann-Che J. Lipoprotéines, cholestérol et dyslipidémies, Bichat, http://l2bichat2012-2013.weebly.com/uploads/1/3/9/0/13905422/ue8_-_cours_n6.pdf, consulté le 15 juin 2016.
104. Léoni J. Physiopathologie de l'athérosclérose Mécanismes et prévention de l'athérombose. Th D Pharm, Besançon, 2001.
105. Li Q., Cui Y., Jin R., Lang H., Yu H., Sun F. et al. (2017) Enjoyment of Spicy Flavor Enhances Central Salty-Taste Perception and Reduces Salt Intake and Blood Pressure, *Hypertension*, 70(6), 1291-1299.
106. Liao J.K. (2002) Beyond lipid lowering : The role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol*, 86(1), 5-18.

107. Liebermann P., Vaubourdolle M., Grangeot-Keros L., Blanchet F., Brion F., Casaurang P. *et al.* Autotest-TROD Rôle du pharmacien d'officine. Académie nationale de Pharmacie, décembre 2017.
108. Liu K., Daviglus ML., Loria CM., Colangelo LA., Spring B., Moller AC. *et al.* (2012) Healthy Lifestyle through Young Adulthood and the Presence of Low Cardiovascular Disease Risk Profile in Middle Age : The Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) Study. *Circulation*, 125(8), 996-1004.
109. Lui M., Garberich R., Strauss T., Davin, T. (2014) Knickelbine, Usefulness of lipid apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia, *J. Lipids*, 864317.
110. Maeda K., Noguchi Y., Fukui T. (2003) The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles : a meta-analysis. *PrevMed*, 37(4), 283-290.
111. Maki KC., Slavin JL., Rains TM., Kris-Etherton PM. (2014) Limitations of Observational Evidence : Implications for Evidence-Based Dietary Recommendations. *Advances in Nutrition*, 5(1), 7-15.
112. Marduel M., Carrié A., Sassolas A., Devillers M., Carreau V., Di Filippo M. *et al.* (2010) Molecular Spectrum of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia in France. *Human Mutations*. 31(11), 1811-1824.
113. Massy Z., Andreelli F., Andrejak M., Lanour B. *Cholestérol et triglycérides* Doin Editions, 2004.
114. Massy Z., Brazier M., Housieaux E., Kamel S., et Wattel A. *Le cholestérol* Groupe Liaisons, 2007.
115. Meyer-Rogge S., Meyer-Rogge K. *Biochimie métabolique* De Boeck, 2012.
116. Meyer-Sabellek W., Brasch H. (2006) Atherosclerosis, inflammation, leukocyte function and the effect of statins. *J Hypertens*, 24(12), 2349-2351.

117. Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., Keech A., Simes J., Barnes EH., et al. (2012) The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease : meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 380(9841), 581-590.
118. Moga C., Christa Harstall C. *Low density lipoprotein apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia*. Alberta Heritage Foundation for Medical Research, 2004.
119. Moriarty P., Parhofer K., Babirak S., Cornier MA., Duell B., Hohenstein B. et al. (2016) Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis : the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J*.
120. Moruise KG., Oosthuizen W., Opperman AM. (2006) Phytosterols/stanols lower cholestérol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects : a systematic review with meta-analysis. *J Am Coll Nutr*, 25(1), 41-48.
121. Moulin P., Vergès B. (2016) Principes de prise en charge des dyslipidémies de l'adulte en 2016, *MCED*, 80.
122. Moutafis C. D., Simons L. A., Myant N. B., Adams P. W., Wynn, V. (1977) The effect of cholestyramine on the faecal excretion of bile acids and neutral steroids in familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 26(3), 329-334.
123. Mozaffarian D., Katan MB., Ascherio A., Stampfer MJ., Willett WC. (2006) Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Eng J Med*, 354(15), 1601-1613.
124. Musa-Veloso K., Poon TH., Elliot JA., Chung C. (2011) A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range : results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 85(1), 9-28
125. Nordestgaard., BG., Chapman MJ., Ray K., Borén J., Andreotti F., Watts G., et al. (2010) Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal*, 31 (23), 44-53.

126. Nordestgaard BG., Chapman MJ., Humphries SE., Ginsberg HN., Masana L., Descamps OS. et al. (2013) Familial Hypercholesterolaemia Is Underdiagnosed and Undertreated in the General Population : Guidance for Clinicians to Prevent Coronary Heart Disease : Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal* 34(45), 3478-3490.
127. OMS, Familial Hypercholesterolemia Report of a second WHO Consultation, Genève, 1998.
128. Palacios L., Grandoso L., Cuevas N., Olano-Martín E., Martinez A., Tejedor D. et al. (2012) Molecular Characterization of Familial Hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis* 221(1), 137-142.
129. Patni N., Ahmad Z., Wilson D. (2016) Genetics and Dyslipidemia. *Endotext*, South Dartmouth (MA) : MDText.com, Inc.
130. Pedersen TR. (2010) Pleiotropic effects of statins : evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs*, 1, 10-17.
131. Piepoli M., Hoes AW., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A. et al. (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practiceThe Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the R Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29), 2315-2381.
132. Pitsavos C., Skoumas I., Tousoulis D., Metalinos G., Masoura C., Chrysoshoou C. et al. (2009) The impact of ezetimibe and high-dose of statin treatment on LDL levels in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*, 134(2), 280-281.
133. Plat J., Mensik RP. (2005) Plant stanol and sterol esters int the control of bloddcholesterol levels : mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol*, 96(1A), 15-22.

134. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P., Murphy S.A., Ho J.E., Waters D.D. et al. (2011) Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy : A meta-analysis. *JAMA*, 305(24), 2556-2564.
135. Qian LJ., Gao Y., Zhang YM., Chu M., Yao J., Xi D. (2017) Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients : a meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Sci. Rep.* 7(1), 238.
136. Raal FJ, Giugliano RP., Sabatine MS., Koren MJ., Langslet G., Bays H. et al. (2014) Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145) : a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol*, 63(13), 1278-1288.
137. Raal FJ., Honarpour N., Blom DJ., Hovingh GK., Xu F., Scott R., et al. (2015) Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 385(9965), 341-350.
138. Raal FJ., Hovingh GK., Blom D., Santos RD., Harada-Shiba M., Bruckert E. et al. (2017) Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia : an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *The Lancet*, 5(4), 280-290.
139. Raal FJ., Stein E., Dufour R., Turner T., Civeira F., Burgess L. et al. (2015) PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 385(9965), 331-340.
140. Radermecker R.P., Scheen A.J. (2006) Distinction entre patients bons synthétiseurs et bons absorbeurs pour optimiser le traitement hypocholestérolémiant. *Revue Médicale Suisse*, 2.
141. Raisonnier A. Synthèse du cholestérol, Jussieu, <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/LLbioch/POLY.Chp.2.2.html> consulté le 03 septembre 2016.

142. Ray MC. Anti cholestérol : le traitement de l'hypercholestérolémie Publié le 18 novembre 2016. <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cholesterol-a-z-886/page/5/> Consulté le 3 mai 2018.
143. Reiner Z., Catapano AL., De Backer G., Graham I., Taskinen MR., Wiklund O. et al. (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of the dyslipidaemias : the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal*, 32(14), 1769-1818.
144. Ridker P.M., Pradhan A., MacFadyen J.G., Libby P., Glynn R.J. (2012) Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention : An analysis from the JUPITER trial. *Lancet*, 380(9841), 565-571.
145. Rifkind BM. (1984) Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial : results and implications. *Am J Cardiol*, 54(5), 30-34.
146. Riquier E. La levure de riz rouge, son impact sur le cholestérol et sa toxicité. Th D Pharm, Rouen, 2011.
147. Rimm EB., Williams P., Fosher K., Criqui M., Stampfer MJ. (1999) Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease : meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*, 319-1523.
148. Roberfroid MB., Coxam V., Delzenne N. *Aliments fonctionnels*. Editions Tec & Doc Lavoisier, 2008.
149. Robinson J., Farnier M., Krempf M., Bergeron J., Luc G., Averna M. et al. (2015) Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 372(16), 1489-1499.
150. Robinson J., Nedergaard BS., Rogers WJ., Fialkow J., Neutel JM., Ramstad D. et al., (2014) Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia The LAPLACE 2 randomized clinical trial, *The Journal of the American Medical Association*. 311(18), 1870-1882.

151. Sabatine MS., Giugliano RP., Keech A., Honarpour N., Wiviott S., Murphy S. et al., (2017) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, 376(18), 1713-1722.
152. Sabatine MS., Giugliano RP., Wiviott SD., Raal FJ. et al. (2015) Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*, 372(16), 1500-1509.
153. Sablonnière B. *Biochimie & biologie moléculaire* Omniscience, 2006, 321-327.
154. Sang-Hak L. (2017) Update on Familial Hypercholesterolemia : Diagnosis, Cardiovascular Risk, and Novel Therapeutics. *Endocrinology and Metabolism* 32(1), 36-40.
155. Sanofi Aventis Canada, Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur les médicaments Praluent® alirocumab, <http://products.sanofi.ca/fr/praluent.pdf>, consulté le 15/03/18.
156. Santos RD., Gidding SS., Hegele RA., Cuchel MA., Barter PJ., Watts GF. et al. (2016) Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management : a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *The Lancet*, 4(10), 850-861.
157. Sattar N., Preiss D., Murray HM., Welsh P., Buckley BM., de Craen AJ., et al. (2010) Statins and risk of incident diabetes : a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*, 375(9716), 735-742.
158. Schirris TJ., Renkema GH., Ritschel T., Voermans NC., Bilos A., Van Engelen BG., et al. (2015) Statin-induced myopathy is associated with mitochondrial complex III inhibition. *Cell Metab.* 22(3), 399-407.
159. Schlienger JL. *Nutrition clinique pratique*. Edition Elsevier-Masson, 2011.
160. Schuff-Werner P., Fenger S., Kohlschein P. (2012) Role of lipid apheresis in changing times, *Clin Res Cardiol Suppl*, 7, 7-14 Sharifi M., Futema M., Nair D., Humphries S. (2017) Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. *Current Cardiology Reports*, 19(5), 44.

- 161.** Schwartz GG., Bessac L., Berdan LG., Bhatt DL., Bittner V., Diaz R., et *al.* (2014) Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes : rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*, 168(5), 682-689.
- 162.** Simon M., Les apolipoprotéines & transports des lipides, publié le 26 septembre 2009, <http://www.cours-pharmacie.com/biochimie/les-apolipoproteines-transports-des-lipides.html> consulté le 5 mars 2017.
- 163.** Siri Tarino PW., Sun Q., Hu FB., Krauss RM. (2010) Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 91(3), 535-546.
- 164.** Stefanutti C., Julius U. (2013) Lipoprotein apheresis : state of the art and novelties, *Atheroscler Suppl*, 14(1), 19-27.
- 165.** Stefanutti C., Morozzi C., Petta A. (2011) Lipid and low-density-lipoprotein apheresis. Effects on plasma inflammatory profile and on cytokine pattern in patients with severe dyslipidemia. *Cytokine*, 56(3), 842-849.
- 166.** Stein EA., Dann EJ., Wiegman A., Skovby F., Gaudet D., Sokal E. et *al.* (2017) Efficacy of rosuvastatin in children with homozygous familial hypercholesterolemia and association with underlying genetic mutations. *J. Am. Coll. Cardiol*, 70(9), 1162-1170.
- 167.** Stroes E., Colguhoun D., Sullivan D., Civeira F., Rosensos RS., Wats GF. et *al.* (2014) Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance : the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*, 63(23), 2541-2548.
- 168.** Sugiyama T., Tsugawa Y., Tseng C.H., Kobayashi Y., Shapiro M.F. (2014) Different time trends of caloric and fat intake between statin users and nonusers among US adults : Gluttony in the time of statins? *JAMA Intern Med*.

169. Szczepiorkowski ZM., Bandarenko N., Kim HC., Linenberger ML., Marques MB., Sarode R. et al. (2007) Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice : evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*, 22(3), 106-175.
170. Taylor B.A., Thompson P.D. (2016) Statins and their effect on PCSK9-Impact and clinical relevance. *Curr Atheroscler Rep*, 18(8), 46.
171. Thiery J., Burkhardt R. (2016) PCSK9 - "missing link" in familial hypercholesterolemia : New therapeutic options in hypercholesterolemia and coronary artery disease. *Herz*, 41(4), 281-289.
172. Thompson GR. (2003) LDL apheresis, *Atherosclerosis*, 167(1), 1-13.
173. Tonstad S., Knudtzon J., Sivertsen M., Refsum H., Ose L. (1996) Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J. Pediatr*, 129(1), 42-49.
174. Toth PP., Maki KC. (2008) A Commentary on the implications of the ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) Trial : Should ezetimibe move to the 'Back of the Line' as a therapy for dyslipidemia ? *J Clin Lipidol*, 2(5), 313-317.
175. Turgeon R., Barry A., Pearson G. (2016) Hypercholestérolémie familiale. *Canadian Family Physician*, 62(1), 4-10.
176. Turpin G., Bruckert E. *Hypercholestérolémie*, Masson, 1999.
177. Vaubourdolle M. *Biochimie, Hématologie Tome 2* Le Moniteur des pharmacies, 2013.
178. Versmissen J., Oosterveer DM., Yazdanpanah M., Defesche JC., Basart DC., Liem AH. et al., (2008) Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia : a long term cohort study. *BMJ*, 337.
179. Vital Durand D., Le Jeune C. *Dorosz Guide pratique des médicaments*, Maloine, 37^{ème} édition, 2018.

- 180.** Vuorio A., Docherty KF., Humphries SE., Kuoppala J., Kovanen PT. (2013) Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia - trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability : are we approaching a consensus? *Atherosclerosis*, 226(2), 315-320.
- 181.** Wald DS., Bestwick JP., Wald NJ. (2007) Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia : screening strategy based on a meta-analysis. *B Med J*, 335(7620), 599.
- 182.** Whitehead A., Beck EJ., Tosh S. (2014) Wolever TMS. Cholesterol-lowering effects of oat b-glucane : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 100(6), 1413-1421.
- 183.** Wiegman A., Gidding SS., Watts GF., Chapman MJ., Ginsberg HN., Cuchel M. et al. (2015) Familial hypercholesterolemia in children and adolescents : gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*, 36(36), 2425-2437.
- 184.** Wiegman A., Hutten BA., De Groot E., Rodenburg J., Bakker HD., Büller HR. et al. (2004) Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia : a randomized controlled trial. *JAMA*, 292(3), 331-337.
- 185.** Wierzbicki AS., Grant P. (2016) Drugs for hypercholesterolaemia – from statins to pro-protein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibition. *Clinical Medicine*, 16(4), 353-357.
- 186.** Willians D., Feely J. (2002) Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Drug Interactions with HMG-CoA Reductase Inhibitors, *Clin Pharmacokinet*, 41(5), 343-370.
- 187.** Winters JL. (2011) Lipid apheresis, indications, and principles, *J Clin Apheresis*, 25(2), 145-151.
- 188.** Xiaobo L., Racette S., Lefevre M., Ma L., Spearie C., Steger-May K. et al. (2011) Combined Effects of Ezetimibe and Phytosterols on Cholesterol Metabolism : A Randomized, Controlled Feeding Study in Humans. *Circulation*, 124(5), 596-601.
- 189.** Youngblom E., Pariani M., Knowles J. Familial Hypercholesterolemia. *GeneReviews®*, University of Washington, Seattle, 2014.

- 190.** Yusuf S., Hawken S., Ôunpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et *al.* (2004) Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study) : Case-Control Study. *The Lancet*, 364(9438), 937-952.
- 191.** Zamora A., Masana L., Comas-Cufí M., Vila A., Plana N., García-Gil M. et *al.* (2017) Familial Hypercholesterolemia in a European Mediterranean Population—Prevalence and Clinical Data from 2.5 Million Primary Care Patients. *Journal of Clinical Lipidology*, 11(4), 1013-1022.
- 192.** Zheng YL., Lian F., Shi Q., Zhang C., Chen YW., Zhou YH. et *al.* (2015) Alcohol intake and associated risk of major cardiovascular outcomes in women compared with men : a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Public Health*, 15, 773.

MICHAUX Emmanuelle

L'Hypercholestérolémie Familiale et sa prise en charge.

Th. D. Pharm., Rouen, 2018, 155 p.

RESUME

L'hypercholestérolémie familiale est un trouble métabolique héréditaire affectant le métabolisme du cholestérol. Elle se caractérise par un taux de LDL-cholestérol (LDLc) très élevé. L'excès de LDLc est un facteur de risque de développement d'athérosclérose et de pathologies cardiovasculaires. Trois gènes majeurs sont identifiés : LDLR (Récepteur des LDL), APOB (apolipoprotéine B) et PCSK9 (Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9).

Cette thèse répertorie les règles hygiéno-diététiques ainsi que les traitements médicamenteux permettant de normaliser le bilan lipidique.

MOTS CLES : athérosclérose – cholestérol – hypercholestérolémie familiale – règles hygiéno-diététiques – risque cardiovasculaire – thérapeutique.

JURY

Président : Mme DUBUS Isabelle, Professeur

Membres : Mme DOURMAP Nathalie, Maître de Conférences

Mme RIFFAULT Marie-Pierre, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 27 juin 2018