



**HAL**  
open science

## Les dyslipidémies et le conseil à l'officine

Julien Boucher

► **To cite this version:**

Julien Boucher. Les dyslipidémies et le conseil à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03930315

**HAL Id: dumas-03930315**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03930315v1>**

Submitted on 9 Jan 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 14 décembre 2022 .....

PAR

M. Julien BOUCHER .....

Né(e) le 05/11/1985..... à La Ciotat.....

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

Les dyslipidémies et le conseil à l'officine

**JURY :**

Président : Docteur Desmarchelier Charles

Membres : Professeur Lamy Edouard & Docteur Fontin Eric

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC  
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN  
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE  
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU  
Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
M. Quentin ALBERT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD  
Mme Camille DESGROUAS  
M. Charles DESMARCHELIER  
M. Mathieu CERINO

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Duje BURIC  
M. Pascal PRINDERRE

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET  
STRUCTURALE

Mme Sandrine ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANA  
Mme Manon ROCHE  
Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE  
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ  
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Valérie MAHIOU-LEDDER  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN  
M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION  
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE  
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET  
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET  
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN  
F. DIGNAT-GEORGE**

# LES DYSLIPIDÉMIES ET LE CONSEIL À L'OFFICINE

Introduction	5
<b>I. LES DYSLIPIDÉMIES</b>	<b>7</b>
<b>A. Rappels physiologiques</b>	<b>7</b>
<b>1. Les lipides de l'organisme</b>	<b>7</b>
1.1 Les acides gras	7
1.2 Les triglycérides	10
1.3 Le cholestérol	10
<b>2. Les différentes lipoprotéines</b>	<b>12</b>
2.1 Classification	13
<i>a. Classification selon la mobilité électrophorétique</i>	13
<i>b. Classification selon la densité hydratée</i>	13
2.2 Compositions, caractéristiques et métabolismes des lipoprotéines	14
<i>a. Absorption des lipides</i>	14
<i>b. Chylomicrons</i>	15
<i>c. Les lipoprotéines de très faible densité ou VLDL</i>	17
<i>d. Les lipoprotéines de densité intermédiaire ou IDL</i>	18
<i>e. Les lipoprotéines de faible densité ou LDL</i>	18
<i>f. Les lipoprotéines de haute densité ou HDL</i>	19
<i>g. Résumé</i>	20
<b>B. Les dyslipidémies</b>	<b>22</b>
<b>1. Exploration du bilan lipidique comme outil diagnostique</b>	<b>22</b>
<b>2. Classification</b>	<b>25</b>
2.1 Classification de Fredrickson	25
2.2 Classification de De Gennes	25
<b>3. Epidémiologie</b>	<b>26</b>
3.1 Dans la population générale	26
3.2 Chez les sujets coronariens	28

<b>4. Physiopathologie : mécanisme et étiologie des différentes dyslipidémies</b>	<b>29</b>
4.1 Type I	29
4.2 Type IIa	29
4.3 Type IIb	30
4.4 Type III	30
4.5 Type IV	31
4.6 Type V	31
<b>5. Signes cliniques et complications des dyslipidémies</b>	<b>32</b>
5.1 : Les signes cutanés	32
5.2 : Les signes ischémiques	33
5.3 : Les signes pancréatiques	34
<b>II. PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES</b>	<b>34</b>
<b>A. Arbre décisionnel et objectifs</b>	<b>34</b>
1. Dépistage d'une dyslipidémie chez un patient à risque cardiovasculaire	35
2. Dépistage d'une dyslipidémie chez un sujet sain	36
3. Objectifs thérapeutiques	37
3.1 Hypercholestérolémie	38
3.2 Hypertriglycémie	40
<b>B. Stratégies de prise en charge</b>	<b>40</b>
1. Prise en charge hygiéno-diététique	40
1.1 Cholestérol et acides gras	40
1.2 Triglycérides	42
1.3 Autres désordres nutritionnels	42
2. Prise en charge médicamenteuse	44
2.1 Les Statines	44
2.2 Les Fibrates	48
2.3 Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol	50
2.4 Les résines échangeuses d'ions	52
2.5 Les anticorps monoclonaux	54
2.6 Les acides gras oméga 3	55
<b>III. CONSEILS AUX PATIENTS : LE PHARMACIEN ET LES DYSLIPIDÉMIES</b>	<b>56</b>
<b>A. Le bilan biologique</b>	<b>56</b>
1. Les triglycérides	57

<b>2. Le cholestérol total</b>	<b>57</b>
<b>3. Le HDL cholestérol</b>	<b>58</b>
<b>4. Le LDL cholestérol</b>	<b>59</b>
<b>5. Autres</b>	<b>59</b>
5.1 Dosage des apolipoprotéines	59
5.2 Lipidogramme	60
<b><i>B. La pathologie</i></b>	<b>60</b>
<b>1. Rôle et transport des matières grasses dans l'organisme</b>	<b>60</b>
<b>2. Conséquences d'une dyslipidémie</b>	<b>61</b>
<b>3. Les raisons et l'importance de la prise en charge</b>	<b>62</b>
<b><i>C. Règles hygiéno-diététiques</i></b>	<b>64</b>
<b>1. Le cholestérol</b>	<b>64</b>
1.1 Diminution de l'apport exogène en cholestérol	64
1.2 Augmentation de l'apport en fibres	65
1.3 Diminution des apports en acides gras saturé	66
1.4 Augmentation des apports en phytostérols	68
<b>2. Les triglycérides</b>	<b>69</b>
2.1 Aliments à proscrire	69
2.2 Aliments à limiter	70
2.3 Aliments à favoriser	71
<b>3. L'activité physique</b>	<b>72</b>
3.1 Définitions	72
3.2 Les bienfaits sur le profil lipidique	72
3.3 Les recommandations pratiques	73
<b><i>D. Traitement médicamenteux</i></b>	<b>78</b>
<b>1. Les statines</b>	<b>78</b>
1.1 Les patients à risque	78
1.2 Interactions	79
1.3 Jus de pamplemousse	79
1.4 Les effets secondaires	80
1.5 Surveillance	82
1.6 Controverse	83
1.7 Conseils au comptoir	83

<b>2. Les fibrates</b>	<b>85</b>
2.1 Personnes à risques	85
2.2 Interactions	86
2.3 Effet indésirables	86
2.4 Surveillance	87
2.5 Conseils au comptoir	87
<b>3. L'ézétimibe</b>	<b>88</b>
3.1 Patients à risque	88
3.2 Interactions	88
3.3 Effet indésirables	89
3.4 Surveillance	89
3.5 Conseils au comptoir	89
<b>4. La cholestyramine</b>	<b>90</b>
4.1 Patients à risque	90
4.2 Interactions	90
4.3 Effets indésirables	91
4.4 Surveillance	91
4.5 Conseils au comptoir	91
<b>5. Autres</b>	<b>92</b>
<b><i>E. Les produits conseils</i></b>	<b>92</b>
<b>1. Levure de riz rouge</b>	<b>93</b>
<b>2. Phytostérols</b>	<b>94</b>
<b>3. Oméga 3</b>	<b>95</b>
<b>4. Ail noir</b>	<b>96</b>
<b>5. Guggul</b>	<b>97</b>
<b>6. Choline</b>	<b>98</b>
Conclusion	100
Bibliographie	101

# Introduction

Une dyslipidémie se définit comme un **changement du taux normal d'un ou de plusieurs lipides sanguins**. Elle correspond donc à une variation des concentrations sanguines des lipides ou de leurs transporteurs hors des valeurs normales prédéfinies. Cette variation pouvant être une **carence** ou un **excès**, il s'agira soit d'**hypolipidémie** ou d'**hyperlipidémie**. Ainsi différents types de maladies ou dysfonctionnements pourront être observés.

En pratique, les **hypolipidémies** correspondent à un déficit en lipides sanguins, pouvant être lié à une **malabsorption**, une **malnutrition** ou encore à des **maladies génétiques** (comme la maladie de Tangier ou la maladie de Hooft). De part notre alimentation moderne souvent riche en lipides et la rareté des maladies génétiques aboutissant à des carences, en pratique officinale, ce sont quasiment exclusivement les **hyperlipidémies** qui sont rencontrées.

Le **dépistage**, la **prise en charge** et le **traitement** des hyperlipidémies sont aujourd'hui un **enjeu majeur de santé publique**. En effet un excès de certains lipides sanguins joue un rôle primordial dans l'apparition de l'**athérosclérose** en se fixant dans la paroi artérielle et contribuant à générer une réaction immunitaire inadaptée à l'origine d'un phénomène inflammatoire.

L'inflammation se pérennise et donne naissance à la plaque d'athérosclérose qui est mécanisme commun aux différentes **pathologies cardiovasculaires** (angor, syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, accident vasculaire ischémique transitoire ou constitué (AVC), artériopathie oblitérante des membres inférieurs).

Comme dans de nombreuses pathologies, le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer dans la prise en charge de ces maladies, non seulement car elles utilisent **différentes classes médicamenteuses** comportant elles même plusieurs molécules mais également car les dyslipidémies sont souvent extrêmement **dépendantes du mode de vie** des personnes qu'elles touchent. De plus, des compléments alimentaires ayant pour but de diminuer les lipides de l'organisme sont de plus en plus nombreux, et la prise de conscience générale des méfaits de notre alimentation occidentale amène de nombreuses personnes à s'automédiquer par ce biais là.

Le pharmacien se doit donc non seulement de **connaître les différentes molécules et compléments alimentaires** utilisés afin de pouvoir vulgariser leur fonctionnement aux patients ainsi que les mettre en garde sur leurs éventuels effets secondaires et comment les gérer au mieux, mais il se doit également de connaître **les règles hygiéno-diététiques** qui peuvent être mises en place pour minimiser l'impact des dyslipidémies et permettre une prise en charge optimale.

# I. LES DYSLIPIDÉMIES

## A. Rappels physiologiques

### 1. Les lipides de l'organisme

Les lipides sont des molécules organiques insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques apolaires (benzène, chloroforme, éther par exemple). Ils sont caractérisés par la présence dans la molécule d'au moins un **acide gras**.

Les lipides représentent environ **20% du poids du corps** et possèdent diverses rôles biologiques :

- Ils sont une **réserve énergétique** mobilisable (1 gramme de lipide peut fournir 9 Kcal).
- Ils ont un rôle de **précurseurs** de nombreuses molécules organiques (comme les stéroïdes, vitamines, prostaglandines).
- Ils jouent un rôle prépondérant dans la **structure cellulaire**, les membranes cellulaires étant principalement formées de lipides.

#### 1.1 Les acides gras

Ils sont formés par une chaîne carbonée de 4 à 36 atomes de carbone (toujours par nombre pair) possédant une fonction acide COOH sur une de leur extrémité.

On distingue **3 classes** en fonction de la présence de double liaison entre les atomes de carbone de la chaîne.

- **Les acides gras saturés** : D'un point de vue chimique, la chaîne carbonée des acides gras saturés ne présente **aucune double liaison**. Chaque atome de carbone composant la chaîne porte donc le maximum d'atomes d'hydrogène possible, aucun atome d'hydrogène ne peut être ajouté à la molécule, elle est ainsi qualifiée de "saturée".

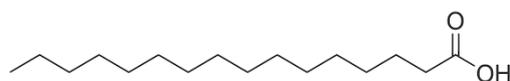


Figure 1 : structure de l'acide palmitique

Ils se retrouvent dans l'alimentation, surtout dans **les matières grasses d'origine animale** (comme le beurre ou la crème) mais ils sont également présents dans certaines huiles végétales (notamment l'huile de palme) utilisées dans l'**industrie alimentaire**. Quelque soit leur origine, ils sont omniprésents dans l'alimentation moderne classique et, bien qu'ayant mauvaise réputation, ils ont une place indispensable dans l'alimentation humaine, notamment au niveau structural, car ce sont les constituants majoritaires des membranes cellulaires.

- **Les acides gras insaturés** : D'un point de vue chimique, la chaîne carbonée des acides gras insaturés présente **une ou plusieurs doubles liaisons** (il s'agit alors d'acide gras mono ou poly insaturé).

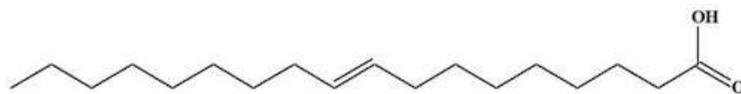


Figure 2 : structure de l'acide oléique

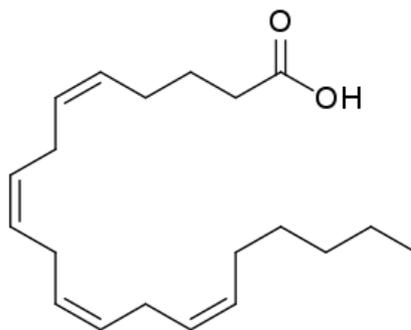


Figure 3 : Structure de l'acide arachidonique

Les acides gras polyinsaturés peuvent présenter une nomenclature particulière. Par exemple, l'acide arachidonique pourrait s'identifier par la formulation suivante : **20:4, n-6**.

Le premier chiffre correspond aux **nombre d'atomes de carbones** de la chaîne, le second correspond au **nombre de doubles liaisons** et le troisième correspond à l'**emplacement de la première double liaison** (en partant du groupement méthyl).

Dans l'alimentation, ils se retrouvent majoritairement dans la plupart des **huiles végétales**, notamment les huiles de colza, de maïs ou d'olive.

Il est à noter que les corps gras riches en acides gras insaturés ont tendance à rester **liquide à température ambiante**, contrairement aux corps gras plus riches en acides gras saturés, plus stables, qui se retrouveront plus facilement à l'état **solide à température ambiante**.

Certains acides gras sont dits **essentiels** car ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et doivent ainsi forcément être **fournis par l'alimentation**. C'est le cas des fameux oméga 3 et oméga 6 dont l'apport alimentaire est indispensable. La nomenclature 3 et 6 correspond à l'emplacement de la première double liaison de la chaîne carbonée. Certains acides gras sont qualifiés d'essentiels bien que pouvant être synthétisés dans l'organisme car les **besoins de l'organisme sont supérieurs à sa capacité de production**, un apport alimentaire est donc indispensable.

- **Les acides gras trans** : Les acides gras trans font partie de la famille des acides gras insaturés, cependant, contrairement aux acides gras insaturés synthétisés par l'organisme dont les doubles liaisons sont en position cis, elles se présentent ici dans une configuration trans.

Ils peuvent être synthétisés naturellement dans l'estomac de certains ruminants et sont ensuite incorporés dans les graisses corporelles et le lait de ces animaux. Ils se retrouvent ainsi dans notre alimentation via **la viande, le lait et les produits laitiers**.

D'autres acides gras trans peuvent être le **produit de l'industrie alimentaire**. En effet des procédés industriels (comme l'hydrogénation des huiles végétales), permettent de faire passer des graisses de l'**état liquide à l'état solide**, ce qui non seulement facilite leur utilisation et leur stockage, mais les rend également moins sensibles à l'oxydation.

Enfin, il faut noter que la formation des acides gras trans est possible lors du chauffage et de la cuisson des huiles végétales lors d'une utilisation domestique

En pratique, les acides gras trans d'origine naturelle se retrouvent dans la viandes et les produits laitiers alors que les acides gras trans d'origine technologique, utilisés comme stabilisateurs et conservateurs, se retrouvent dans de nombreux produits alimentaires transformés tels que **les plats cuisinés, les barres chocolatées, les biscuits et les viennoiseries** par exemple.

D'un point de vue sanitaire, des études épidémiologiques [1] [2] ont montré qu'une consommation excessive d'acides gras trans (apports supérieurs à 2% de l'apport énergétique total) est associée à une **augmentation du risque cardiovasculaire**. Ainsi, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation (ANSES) essaye d'encourager les professionnels de l'industrie alimentaire à **réduire l'utilisation** de ces acides gras trans, tant dans l'alimentation humaine qu'animale, afin de réduire le risque d'exposition.

## 1.2 Les triglycérides

Les triglycérides sont une forme de lipides fabriqués dans l'organisme à partir de **trois acides gras** joints entre eux par une molécule de glycérol via une réaction d'estérification. C'est majoritairement sous cette forme que les acides gras seront **transportés** dans le sang et **stockés** dans les tissus adipeux. Ils pourront ensuite être hydrolysés pour libérer les acides gras qui les composent, ces derniers étant ainsi utilisés par les cellules.

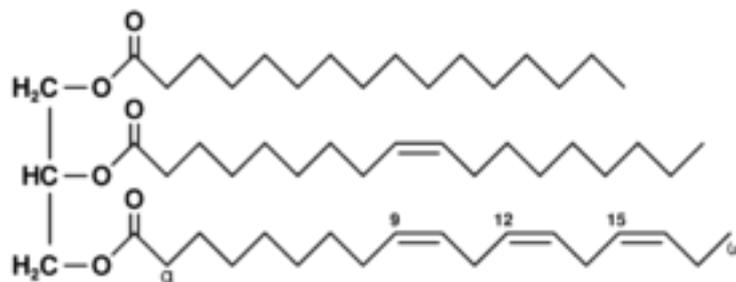


Figure 4 : Structure d'un triglycéride composé d'acide palmitique, d'acide oléique et d'acide linoléique

## 1.3 Le cholestérol

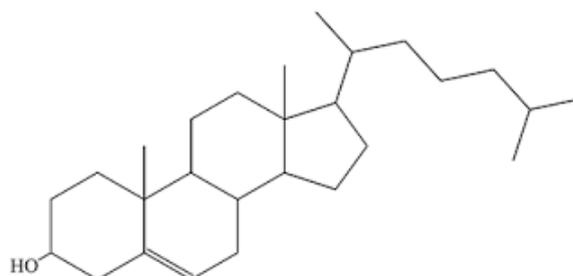


Figure 5 : Structure du cholestérol

Le cholestérol fait, comme son nom l'indique, partie de la grande famille des **stérols** qui se définissent chimiquement par un noyau stérane possédant une fonction hydroxyle en position 3.

Il est spécifique au monde **animal** (contrairement aux phytostérols présents chez les végétaux) et joue un rôle important au niveau **structural** (composant majeur de la membrane cellulaire permettant la fluidité de cette dernière) et **métabolique** en étant le précurseur de nombreuses molécules indispensables à l'organisme comme les hormones stéroïdiennes (cortisone, oestrogènes, testostérone par exemple), la vitamine D, en jouant un rôle dans la synthèse de nombreuses protéines (protéine Tau) ou en entrant dans la composition des **sels biliaires**.

La concentration sanguine du cholestérol dépend non seulement de sa **synthèse** et de ses **apports exogènes**, mais aussi de son **transport** et de son **catabolisme**.

Sa synthèse est contrôlée par l'**HMG-CoA réductase**, enzyme clé de la voie de synthèse du cholestérol endogène. La régulation de cette enzyme est complexe et fait appel à tous les moyens dont la cellule dispose pour agir sur la vitesse d'une voie métabolique. L'HMG-CoA réductase a une **durée de vie courte** (environ 3 heures) et son taux dans la cellule peut varier dans de grandes proportions (de 1 à 200).

Les apports exogènes de cholestérol se font eux par absorption digestive et dépendent des acides gras et des sels biliaires présents dans le tube digestif.

Le transport du cholestérol est assuré par des **lipoprotéines**. Schématiquement les lipoprotéines de faible densité (ou **LDL** pour Low Density Lipoproteins) le transportent dans le sang **vers les cellules des tissus périphériques** où il pourra être utilisé par ces dernières, alors que les lipoprotéines à haute densité (ou **HDL** pour High Density lipoproteins) le recaptent au niveau des tissus périphériques pour le **rapporter vers le foie**.

Enfin le catabolisme ou dégradation du cholestérol a lieu dans le foie grâce à la **7- $\alpha$ -hydroxylase** enzyme clé de la transformation du cholestérol en acides biliaires.

L'effet hypocholestérolémiant recherché pour traiter les hypercholestérolémies responsables d'une augmentation du risque cardio-vasculaire peut ainsi être obtenue par différents biais:

- **diminution des apports exogènes** en cholestérol soit en modifiant le régime alimentaire (en favorisant les aliments pauvres en cholestérol et riches en fibres), soit en diminuant l'absorption intestinale du cholestérol.
- **diminution de la synthèse endogène** en inhibant l'HMG-CoA reductase.
- Modification des **concentrations sanguines des lipoprotéines** responsables du transport du cholestérol.
- Inhibition de la réabsorption des **sels biliaires**.

## 2. Les différentes lipoprotéines

Les lipides plasmatiques insolubles en milieu aqueux circulent dans le plasma liés à des protéines spécifiques et forment des complexes macromoléculaires : les lipoprotéines. Les lipoprotéines subissent **un remaniement métabolique constant** (échange de matériaux lipidiques et protéiques, action d'enzymes), si bien que leurs **propriétés sont assez variables**.

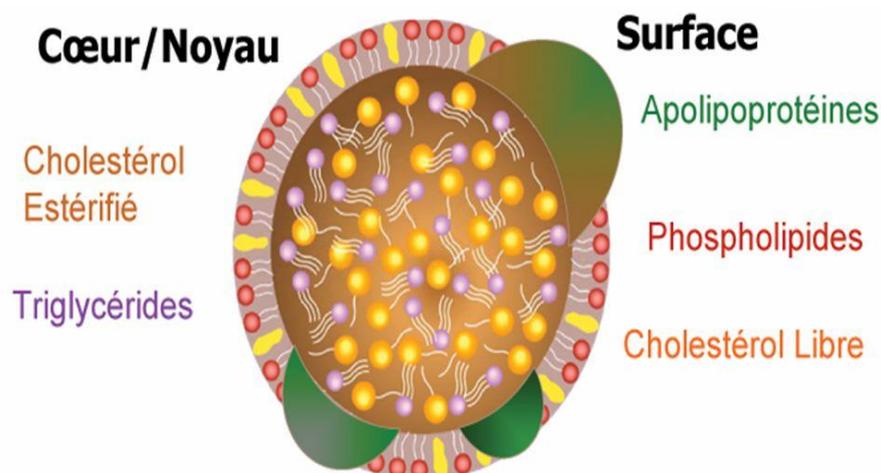


Figure 6 : Structure d'une lipoprotéine ( cours du Dr Jourdheuil-Rahmani 2012 )

Les lipoprotéines sont des agrégats sphériques formées par **un noyau de lipides apolaires** (triglycérides et esters de cholestérol) et entourées d'une **couronne constituée d'apolipoprotéines et de lipides amphiphiles** (phospholipides et cholestérol).

Elles diffèrent entre elles par :

- L'importance et la structure de leur **partie protéique**.
- La composition de leur **fraction lipidique**: plus le noyau lipidique a un diamètre important, plus elles contiennent de lipides apolaires et plus leur densité est faible.

## **2.1 Classification**

### **a. Classification selon la mobilité électrophorétique**

Les lipides polaires et les apoprotéines de la couche périphérique confèrent aux lipoprotéines une charge électrique permettant leur **séparation** lorsqu'un échantillon de sérum est soumis à l'**action d'un champ électrique**.

L'électrophorèse de zone a été la première technique permettant une classification des lipoprotéines plasmatiques en 4 fractions nommées :

- **Chylomicrons**, lipoprotéines ne migrant pas.
- **Bêta lipoprotéines**, de mobilité comparable à celle des bêta globulines.
- **Pré-bêta lipoprotéines**, de mobilité comparable à celle des alpha 2 globulines.
- **Alpha lipoprotéines**, de mobilité comparable à celle des alpha 1 globulines.

### **b. Classification selon la densité hydratée**

Du fait de leur constituants lipidiques, les lipoprotéines ont une densité hydratée inférieure à celle des protéines, et **variable selon les fractions**. Cette propriété permet de les séparer à la fois des autres protéines mais également entre elles par **ultra centrifugation de flottation**.

Cette technique permet une classification des lipoprotéines plasmatiques en cinq fractions nommées :

- **Chylomicrons**, dont la densité est inférieure à 0.95 g/ml.
- **VLDL** (Very Low Density Lipoproteins), dont la densité est comprise entre 0.95 g/mL et 1.006 g/mL.
- **IDL** (Intermediate Density Lipoproteins), dont la densité est comprise entre 1.006 g/mL et 1.019 g/mL.
- **LDL** (Low Density Lipoproteins), dont la densité est comprise entre 1,019 g/mL et 1.063 g/mL.

- **HDL** (High Density Lipoproteins), dont la densité est comprise entre 1,063 g/mL et 1,21 g/mL.

## **2.2 Compositions, caractéristiques et métabolismes des lipoprotéines [3]**

Dans le schéma global du métabolisme des lipoprotéines, il est classique de distinguer trois types de tissus : l'intestin, le foie et les tissus périphériques.

- **L'intestin** : il permet l'**absorption** des lipides alimentaires et leur intégration dans des lipoprotéines de grande taille, néosynthétisées au sein de l'entérocyte et riches en triglycérides : les **chylomicrons**. Ces chylomicrons vont contribuer au **transport entéro-hépatique** des lipides, voie métabolique au cours de laquelle leurs triglycérides sont hydrolysés puis captés par les tissus périphériques pour y être **stockés** (tissu adipeux), ou **dégradés** à des fins énergétiques (muscle strié).
- **Le foie** : il constitue l'organe central de gestion du **métabolisme** et du **transport** des lipides dans l'organisme. Il prend en charge les lipides résiduels d'origine intestinale et les intègre dans de nouvelles lipoprotéines afin de les **redistribuer** aux tissus périphériques. Cette voie centrifuge consiste en une cascade impliquant les VLDL, les IDL et les LDL.
- **Les tissus périphériques** : ils **captent les lipides** (principalement cholestérol et acides gras libres non estérifiés) par endocytose. La plupart des tissus ne pouvant pas métaboliser le cholestérol, ils ont recours, via les HDL, à une **voie de transport centripète** vers le foie pour s'en **débarrasser** (élimination par voie biliaire)

### **a. Absorption des lipides**

Les lipides présents dans le liquide de l'estomac, aussi appelé chyme, sont **hydrolysés** dans le duodénum par les **enzymes pancréatiques** (lipases, phospholipases, cholestérolases). L'hydrolyse des lipides nécessite une émulsification en gouttelettes grâce aux **sels biliaires**. Ces sels biliaires sont indispensables à l'action de la **lipase pancréatique** ainsi qu'un cofacteur protéique, la **colipase**.

De la digestion de ces lipides dans l'intestin résultent différents composés: **mono-glycérides, acides gras, cholestérol et lysophospholipides**. Ces nutriments sont associés aux sels biliaires sous forme de **micelles** permettant leur absorption par la bordure en brosse des **entérocytes**.

Une fois dans les entérocytes, ces lipides alimentaires vont être transformés (du glycérophosphate aux **phospholipides** via les voies de **KENNEDY**, et des monoglycérides aux **triglycérides** via les voies de **CLARK et HUBSCHER**).

Une partie du cholestérol est estérifiée dans les entérocytes puis ré-excrétée vers la lumière intestinale.

Le passage des lipides dans la lymphe puis le sang se fait via des **chylomicrons**. Ces derniers, synthétisés dans les entérocytes possèdent une partie centrale riche en **triglycérides** avec très peu d'esters de cholestérol et une couche superficielle contenant des **apolipoprotéines** (apoB-48, apoA-I et apoA-IV), des **phospholipides** et du **cholestérol libre**.

Une fois formés dans les entérocytes, les chylomicrons sont drainés vers les chylifères lymphatiques qui déversent la lymphe dans le sang veineux. Au cours de ce transport, la couche superficielle des chylomicrons s'enrichit en **apolipoprotéines d'origine hépatique** (apoA-I, C-II et E).

#### b. Chylomicrons

Les chylomicrons sont responsables du transport des lipides alimentaires des **intestins aux tissus**. Ils sont constitués majoritairement de lipides (à 98% dont 90% de triglycérides) et de 2% de protéines (l'apolipoprotéine B48 nécessaires à l'assemblage des chylomicrons, les apolipoprotéines C-III, C-II et C-I, les apolipoprotéines A-I, A-II et A-IV et les apolipoprotéines E).

Ils arrivent dans le sang via les **voies chylifères** et les chylomicrons donnent au plasma un aspect plus ou moins lactescent.

Leur dégradation rapide par l'action de la **lipoprotéine-lipase** des tissus adipeux, puis du foie fait que leur durée de vie dans le sang est **inférieure à 30 min** (sauf en cas d'hyperlipidémie de type I, dans laquelle la lipoprotéine-lipase est déficiente).

## - Synthèse :

La synthèse des chylomicrons commence dans le **réticulum endoplasmique rugueux**. Pendant leur transfert vers l'appareil de Golgi, ils sont glycosylés et associés aux lipides re-synthétisés grâce aux enzymes du réticulum endoplasmique lisse. Les particules ainsi obtenues sont empaquetées dans des vésicules sécrétoires, libérées dans le plasma par **exocytose**. Elles constituent les chylomicrons natifs ou naissants, qui vont subir une maturation par l'adjonction d'autres lipoprotéines.

Les chylomicrons natifs excrétés ne contiennent que l'apolipoprotéine B-48. Ils commencent leur maturation dès leur arrivée dans le plasma en recevant les apoprotéines E et C.

Le couple **apoB-48 et apoE** est indispensable pour la reconnaissance des chylomicrons par **les récepteurs hépatiques**. Les **apolipoprotéines C** se comportent quant à elles comme des **activatrices de la lipoprotéine lipase** qui hydrolyse les triglycérides des chylomicrons.

## - Dégradation :

Les chylomicrons sont transportés dans la circulation sanguine vers les tissus périphériques ou utilisateurs (comme les tissus adipeux, les muscles striés, ou le muscle cardiaque). A la surface des capillaires alimentant ces tissus prédomine une lipoprotéine lipase activée par l'apoprotéine apoC-II présente sur la couche externe des chylomicrons. Les triglycérides des chylomicrons sont alors hydrolysés en **acides gras** et en **monoglycérides** absorbés par le tissu (les monoglycérides seront ensuite coupés en acide gras et en glycérol sous l'effet d'une lipase inter-cellulaire, les acides gras ainsi obtenus seront récupérés par le tissu tandis que le glycérol retournera au foie via la circulation sanguine).

Les chylomicrons ainsi débarrassés de leurs triglycérides se rétrécissent et deviennent **plus denses**. Leur contenu en apoC est récupéré par les lipoprotéines à haute densité ou HDL. Les résidus alors obtenus sont appelés **reliquats de chylomicrons**. Ces derniers sont retirés de la circulation par le **foie** grâce aux récepteurs qui reconnaissent le couple **apoB-48 et apoE** qu'ils présentent à leur surface. Ils entrent par **endocytose** et sont hydrolysés par les **lysosomes** pour libérer les **acides aminés** des **apoprotéines**, le **cholestérol libre** et les **esters de cholestérol**. A noter que le cholestérol ainsi libéré aura un effet **inhibiteur** sur l'**HMG-Co-A réductase**, enzyme responsable de la production du cholestérol endogène.

### c. Les lipoprotéines de très faible densité ou VLDL

Les VLDL sont également responsables du transport des lipides dans le sang, mais contrairement aux chylomicrons qui transportent les lipides exogènes (d'origine alimentaire), les VLDL sont **fabriquées et sécrétées par le foie** qui les biosynthétise pour se débarrasser de ses acides gras et du cholestérol au profit des tissus périphériques : c'est **la voie des lipides endogènes**. Leur dégradation s'effectue par l'action d'une lipoprotéine-lipase qui hydrolyse les triglycérides. Les **VLDL** se transforment en **IDL**, puis en **LDL**. Elles sont constituées à plus de 90% de lipides (surtout des **triglycérides** mais aussi des **esters de cholestérol** et des **phospholipides choliniques**) et moins de 10% de protéines dont l'**apolipoprotéine B** (apoB-100 requise à l'assemblage et à l'intégrité structurelle des VLDL) accompagnée de quelques autres apolipoprotéines de faible masse (**apoC et E**).

#### - **Synthèse :**

Les lipoprotéines à très faible densité sont synthétisées par le **foie** après un repas riche en énergie. Elles proviennent de l'assemblage de **triglycérides**, des différentes formes de **cholestérol** et de l'**apoB-100** et l'**apoA-I**.

Comme les chylomicrons, leur fonction est d'apporter les triglycérides aux tissus périphériques et pour remplir ce rôle il leur faut se **combiner** à la sortie du foie, dans le plasma, à l'**apoE** nécessaire à leur reconnaissance par les **récepteurs de ces tissus périphériques** et à l'**apoC-II** pour l'**activation de la lipoprotéine lipase**. Les deux apoE et C-II sont ici fournies par les **HDL circulantes**.

#### - **Modification des VLDL circulantes et formation des LDL:**

Au cours de leur séjour dans la circulation sanguine, les VLDL perdent, au contact des tissus, une partie de leurs triglycérides. Elles **diminuent en taille** mais deviennent **plus denses**. Les apoC et apoE retournent aux HDL.

Un dernier inter-échange se produit entre les VLDL et les HDL. Les HDL récupèrent de façon concomitante des **triglycérides** et des **phospholipides** des VLDL, tandis que ces dernières s'enrichissent en **esters de cholestérol** provenant des HDL.

Cette séquence de modification et d'échange entre les HDL et les VLDL aboutit à la transformation de ces dernières en lipoprotéines de densité intermédiaire (**IDL**) et enfin en lipoprotéines de faible densité (**LDL**).

#### d. Les lipoprotéines de densité intermédiaire ou IDL

Leur composition est **intermédiaire** entre celles des LDL et des VLDL car elles proviennent de la **dégradation incomplète des VLDL**. Elles sont constituées à 80% de lipides (**triglycérides, cholestérol estérifié et libre**), et 20% de protéines (**apoB-100 et plusieurs apo-E**). Elles ont une importance quantitative mineure, néanmoins une augmentation de leur concentration plasmatique peut entraîner des **dépôts athéromateux**.

#### e. Les lipoprotéines de faible densité ou LDL

Les **LDL sont issues des IDL** et constituent la dernière classe de lipoprotéines de la cascade des lipoprotéines contenant l'apoB-100.

Par l'action des lipases, la particule VLDL originale dans son chemin vers la classe LDL a **perdu la majeure partie de ses triglycérides** et se retrouve ainsi **enrichie en cholestérol estérifié**.

Elles sont constituées à 80% de lipides (majoritairement des **esters de cholestérol**) et 20% de protéines (une seule copie de l'**apoB-100** est présente dans une LDL, elle est nécessaire au maintien de l'intégrité structurelle de la particule). Ces lipoprotéines contiennent les trois quart du cholestérol circulant et sont l'un des **facteurs de développement des athéromes**. Même si toutes les LDL sont athérogènes, les LDL petites et denses sont considérées comme étant la **sous-population la plus athérogène**. Les sous-populations de LDL peuvent être classées soit en **phénotype A** (décalage vers les grosses LDL) ou en **phénotype B** (décalage vers les petites LDL).

Contrairement aux chylomicrons et aux VLDL, les LDL transportent principalement du **cholestérol jusqu'aux tissus**. Ce transport se fait par dépôt du cholestérol à la surface des membranes cellulaires ou par un mécanisme complexe mettant en jeu des récepteurs spécifiques.

#### **- Métabolisation des LDL :**

Certaines zones des membranes cellulaires des tissus utilisateurs des LDL sont tapissées de **récepteurs** formés dans le réticulum endoplasmique. Après maturation dans l'appareil de Golgi ils rejoignent ces zones appelées **vésicules ouvertes**. Lors de leurs passage, les LDL

sont reconnues grâce à l'apo B-100 qu'elles contiennent encore. Elles se lient à ces récepteurs formant des **complexes récepteurs-ligands**. Lorsque les récepteurs sont saturés, les vésicules ouvertes s'invaginent, se ferment et sont absorbées par **endocytose**.

Les vésicules fusionnent ensuite avec les lysosomes sous forme de particules (endosomes). Les récepteurs protéiques sont recyclés ou hydrolysés en acides aminés alors que les triglycérides et phospholipides subissent une hydrolyse totale en **acides gras** et autres constituants, les esters de cholestérol en **cholestérol libre** et en **acides gras**. Tous ces produits seront réutilisés par la cellule.

#### f. Les lipoprotéines de haute densité ou HDL

Elles sont sécrétées par le **foie** et l'**intestin** et excrétées par **exocytose**.

Elles se forment à partir des résidus de l'hydrolyse des lipoprotéines riches en triglycérides (**chylomicron** et **VLDL**) et sont constituées à 50% de lipides (**phospholipides choliniques** et **esters de cholestérol** à proportion presque équivalente) et 50% de protéines. La protéine principale composant les HDL est l'**apolipoprotéine A-I**, mais d'autres sont présentes comme l'**apolipoprotéine A-II**, les **apolipoprotéines C-I**, **C-II** et **C-III**, l'**apolipoprotéine D**, l'**apolipoprotéine E** et d'autres protéines mineures.

Les proportions de ces constituants peuvent non seulement varier en **fonction des individus** (variations physiologiques, génétiques ou pathologiques), mais une **hétérogénéité** de ces proportions peut également exister entre les HDL chez un **individu donné**.

#### - **Fonctions des HDL :**

Ces lipoprotéines ont plusieurs fonctions importantes :

- Elles constituent pour l'organisme un **réservoir des apoprotéines E, A et C**. Ce sont elles qui transfèrent aux chylomicrons et aux VLDL l'apoC-II, activatrice de la lipoprotéine lipase, **indispensable à leur métabolisme**. Elles assurent aussi la récupération de l'**apoC-II** avant le recyclage des reliquats des chylomicrons, de l'**apoC-II** et de l'**apoE** avant la métabolisation des LDL par endocytose et hydrolyse dans les lysosomes.

- Les HDL sont excrétées comme des particules inorganisées qui se structurent en particules sphériques au fur et à mesure qu'elles s'enrichissent en cholestérol qui joue le rôle de structurant. En effet, ces lipoprotéines fonctionnent comme des **accepteurs du cholestérol libre** déposé à la surface des membranes des cellules et d'autres tissus.
- Dès que le cholestérol libre est prélevé par les HDL, il est immédiatement estérifié par une enzyme plasmatique (la phosphatidylcholine cholestérol acyltransférase ou PCA). Le cholestérol ainsi estérifié devient **hydrophobe** et est ainsi **piégé dans les HDL**. Ce processus retire de la circulation et des cellules l'excès du cholestérol libre.
- **Devenir des HDL :**

Les HDL circulantes peuvent être **retirées par le foie** de la circulation par endocytose médiée par des récepteurs spécifiques.

Les **esters du cholestérol** sont **hydrolysés** tandis que le **cholestérol libre** peut être **recyclé** dans d'autres lipoprotéines, utilisé pour la **formation des hormones** ou **éliminé** sous forme de sels biliaires.

#### g. Résumé

Le métabolisme des lipoprotéines a lieu selon deux voies :

- **La voie des lipides exogènes :**

Sa fonction est d'amener les lipides alimentaires (de provenance exogène) aux tissus pour la **production d'énergie**, le **stockage** ou la **synthèse de molécules**.

Les lipides alimentaires sont **hydrolysés** dans le petit intestin et sont **absorbés** par les cellules épithéliales intestinales. Ils y seront **ré-estérifiés** et seront **assemblés** à l'aide de l'**apoB-48** pour former des **chylomicrons**.

Ces derniers sont sécrétés dans la **lymphe** et se retrouvent dans la **circulation sanguine**. Au niveau des muscles et du tissu adipeux, les triglycérides contenus dans les chylomicrons sont hydrolysés en **acides gras libres** par la lipoprotéine lipase (LPL) pour **stockage** ou **production d'énergie**. L'apo C-II contenue dans les chylomicrons **active** la LPL alors que l'apo C-III en **diminue** l'activité. C'est donc le **ratio entre l'apo C-II et l'apo C-III** qui

détermine la rapidité à laquelle le chylomicron est transformé en résidu de chylomicron. Puisque seuls les triglycérides sont hydrolysés, le résidu sera enrichi en **esters de cholestérol** et en **apo E**.

Il est à noter que les différentes apolipoprotéines peuvent subir des échanges avec les autres classes de lipoprotéines et, si elles sont relâchées en circulation, peuvent servir de **constituants de base pour la formation des HDL naissantes**. Les résidus de chylomicrons sont ensuite captés par le foie. Habituellement, il ne reste que de très bas niveaux de chylomicrons en circulation après environ 12 heures suivant un repas.

- **La voie des lipides endogènes :**

Quelques heures suivant un repas, lorsque la quantité de chylomicrons en circulation est faible, les besoins en triglycérides des tissus périphériques sont assurés par les lipides **synthétisés par le foie ou transitant par celui-ci**, qui sont alors acheminés par les **VLDL**.

De la même manière que les chylomicrons, les VLDL sont hydrolysées par la LPL dans les capillaires et l'activité de la LPL est **modulée par le ratio apo C-II/apo C-III**. Les acides gras libérés par ces lipases serviront alors de **source d'énergie**.

Les résidus des VLDL, les IDL, subiront l'hydrolyse de leurs triglycérides par l'action de la **lipase hépatique (LH)**, menant ainsi à la particule de LDL **fortement enrichie en esters de cholestérol** (la LH pouvant également hydrolyser les triglycérides restant dans la particule LDL).

En cours de route, les apoprotéines des VLDL se décrochent de la surface de ces derniers, soit par **échange**, soit par **libération** dans le plasma, ne reste alors plus qu'une seule molécule d'**apo B-100, nécessaire au maintien de l'intégrité du LDL**.

La lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT) peut agir sur les LDL pour **estérifier le cholestérol libre** qu'elles contiennent. Une autre enzyme, la cholesteryl ester transfer protein (CETP, ou protéine de transfert d'ester de cholestérol), peut **échanger les esters de cholestérol contre les triglycérides** entre différentes classes de lipoprotéines : les esters de cholestérol des HDL contre les triglycérides des LDL, VLDL et IDL ; et les ester de cholestérol des LDL contre les triglycérides des IDL et des VLDL.

Les LDL pourront enfin soit être **captés par les tissus périphériques** afin d'y être hydrolysés soit **retirés de la circulation par le foie** grâce aux récepteurs LDL hépatiques qui reconnaissent l'apo B-100.

## B. Les dyslipidémies

Le terme dyslipidémie regroupe l'ensemble des **modifications quantitatives** des différents **lipides plasmatiques**, s'accompagnant également d'une **modification des lipoprotéines**, aussi appelée dyslipoprotéïnémie.

Cette modification peut être une **diminution**, il y a alors **hypolipidémie** (généralement hypocholestérolémie) pouvant être due à des **carences alimentaires** ou à des **maladies génétiques rares** comme la maladie de Tangier.

Mais dans la plupart des cas, lorsque l'on évoque une dyslipidémie, il s'agit d'une **augmentation** d'un ou de plusieurs lipides plasmatiques appelée alors **hyperlipidémie**.

### **1. Exploration du bilan lipidique comme outil diagnostic**

Le bilan lipidique, aussi appelé exploration d'une anomalie lipidique (**EAL**), désigne une analyse sanguine permettant de contrôler différents éléments lipidiques contenus dans le sang d'un patient, notamment le **cholestérol total** (sous sa forme libre et estérifiée), les **triglycérides** et les **lipoprotéines**.

C'est un examen couramment pratiqué en laboratoire pouvant être prescrit par un médecin et d'après ameli.fr recommandé dans de nombreux cas que ce soit dans la population générale (chez les hommes de plus de 50 ans et les femmes de plus de 60 ans ou avant la mise en place d'une contraception hormonale), ou plus spécifiquement chez les personnes présentant un risque cardiovasculaire élevé, à savoir :

- Les sujets atteints d'une ou plusieurs **maladies chroniques** de type **cardiovasculaire** (angine de poitrine, artérite des membres inférieurs ou hypertension artérielle), de **diabète**, d'une **insuffisance rénale chronique** ou encore d'une **maladie inflammatoire auto-immune**.
- Les **fumeurs** ou les personnes ayant arrêté le tabac depuis moins de trois ans.
- Les personnes en **surpoids** ou en **obésité**.
- Les personnes présentant des **antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire**.

Le prélèvement sanguin nécessaire à un bilan lipidique se fera **hors d'un épisode infectieux ou inflammatoire aigu** et surtout après un **jeûne strict de 12h**. Il sera répété une à trois fois à un mois d'intervalle.

L'exploration du bilan lipidique va fournir des valeurs mesurant différents **paramètres lipidiques sanguins**. Ces valeurs seront comparées à des **valeurs normales** afin de définir pour chaque patient le **risque cardiovasculaire** (cf chapitre III.A sur les conseils aux patients concernant le bilan biologique).

L'EAL comprend l'analyse de nombreux paramètres :

- **L'aspect du sérum** : il est normalement limpide. Un sérum opalescent ou trouble, voir lactescent signifie la présence plus ou moins importante de triglycérides.
- La **cholestérolémie** : elle correspond à la concentration de cholestérol total dans le sang exprimée en g/L. Sa valeur usuelle est **inférieure ou égale à 2 g/L**. La cholestérolémie est dosée par colorimétrie enzymatique grâce à la cholestérol estérase.
- La **triglycéridémie** : elle correspond à la concentration de triglycérides dans le sang exprimée en g/L. Sa valeur usuelle, constatée dans la majorité d'une population est **inférieure ou égale à 1,7 g/L**. La triglycéridémie est dosée par colorimétrie enzymatique grâce à la lipase.
- Le **cholestérol HDL** : ce dosage renseigne sur le taux de "bon" cholestérol. Il est obtenu par colorimétrie enzymatique après précipitation des lipoprotéines riches en apoB qui va permettre la séparation des HDL et des LDL. Sa valeur usuelle est **supérieure à 0.35g/L..**
- Le **cholestérol LDL** : cette valeur renseigne sur le taux de "mauvais" cholestérol. Elle est obtenue non pas par mesure directe mais grâce à la formule de Friedewald qui veut que :  **$LDL = CT - HDL - TG/5$**  (si TG < 4g/L). Sa valeur usuelle est inférieure à **1,6 g/L**.
- D'autres paramètres complémentaires peuvent être étudiés comme les valeurs des différentes **apolipoprotéines**, qui seront obtenues par dosage immunochimique ,ou un **lipoprotéinogramme** qui sera obtenu par électrophorèse des lipoprotéines et permet une analyse semi-quantitative.

Paramètres explorés	Taux sériques attendus
Cholestérol total	< ou = à 2,00 g/L
VLDL	0,10 à 0,16 g/L
Triglycérides	< ou = à 1,70 g/L
HDL	> ou = à 0,35 g/L
Apo A1	> ou = à 1,20 g/L
LDL	> ou = à 1,60 g/L
Apo B	> ou = à 1,30 g/l

*Tableau 1 : résumé des valeurs normales de l'EAL selon ameli*

En pratique, en plus de comparer les valeurs d'un sujet à ces valeurs normales, un **indice d'athérogénicité** peut être calculé chez chaque sujet.

En effet les rapports CT/HDL ou LDL/HDL constituent un indice révélateur du risque artériel et surtout coronarien. Si le rapport **CT/HDL est supérieur à 4,85** et le rapport **LDL/HDL est supérieur à 3,55**, le risque athérogène est statistiquement important.

## 2. Classification

### 2.1 Classification de Fredrickson

Proposée en 1970 par l'OMS, elle indique quelle **fraction lipoprotéique est augmentée** sans cependant différencier les dyslipidémies primaires des dyslipidémies secondaires.

Type de dyslipidémie	Lipoprotéines en excès	Anomalies du bilan sanguin
Type I	Chylomicrons	Hypertriglycémie
Type IIa	LDL	Hypercholestérolémie
Type IIb	LDL et VLDL	Hypercholestérolémie et hypertriglycémie
Type III	IDL (remnant)	Hypercholestérolémie et hypertriglycémie
Type IV	VLDL	Hypertriglycémie et faible hypercholestérolémie
Type V	Chylomicrons et VLDL	Hypertriglycémie

Tableau 2 : Les différentes dyslipidémies selon la classification de Fredrickson

### 2.2 Classification de De Gennes

On simplifie la classification de Fredrickson en trois groupes:

- Les **hypertriglycémies** (Type I, IV et V)
- Les **hypercholestérolémies** (IIa)
- Les **hyperlipidémies mixtes** (IIb et III)

En pratique, plus de 99% des hyperlipidémies correspondent aux types **IIa**, **IIb** et **IV**.

### 3. Epidémiologie

Bien que peu de données soient disponibles sur la prévalence des dyslipidémies en France, elles restent une préoccupation majeure. En effet, environ **30% de la population non traitée** pour une dyslipidémie est atteinte par une **hypercholestérolémie pure** [4].

La prévalence des dyslipidémie est encore plus importante chez les sujets coronariens qui seraient **87% à présenter un LDL-C supérieur à 2,6 mmol/L** [5].

#### 3.1 Dans la population générale

Une étude [6] menée en 2005 sur un échantillon représentatif de la population générale et montre que la dyslipidémie la plus souvent rencontrée est l'**hypercholestérolémie pure** suivie par la **baisse isolée du HDL-C**. Le faible pourcentage des hyperlipidémie mixte et de l'hypertriglycémie pure peut s'expliquer par le fait que le traitement hypolipidémiant est prescrit en priorité dans ce type de pathologie.

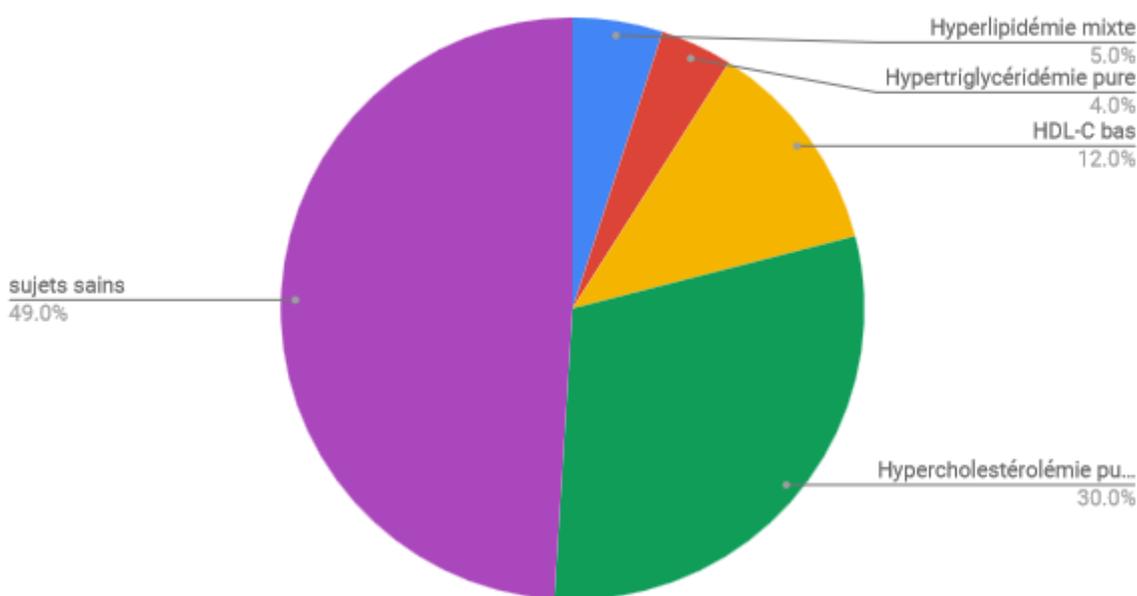
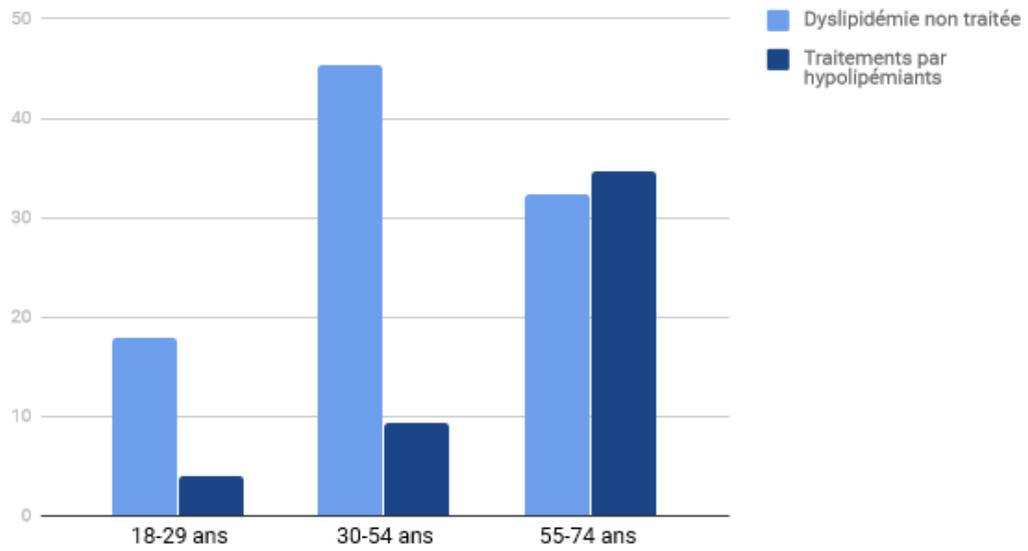


Figure 7 : Prévalence des dyslipidémies dans la population générale en France selon l'étude du Pr Ferrières

La seconde étude [7] menée par l'ENNS (Etude Nationale Nutrition Santé) en 2006, bien que présentant un amalgame entre les différentes formes de dyslipidémies, montre la **grande prévalence de ces dernières en France**. En effet, chez les hommes de 55 à 74 ans (les plus susceptibles de développer une maladie cardiovasculaire) la prévalence atteint 67 %.

### Chez les hommes



### Chez les femme

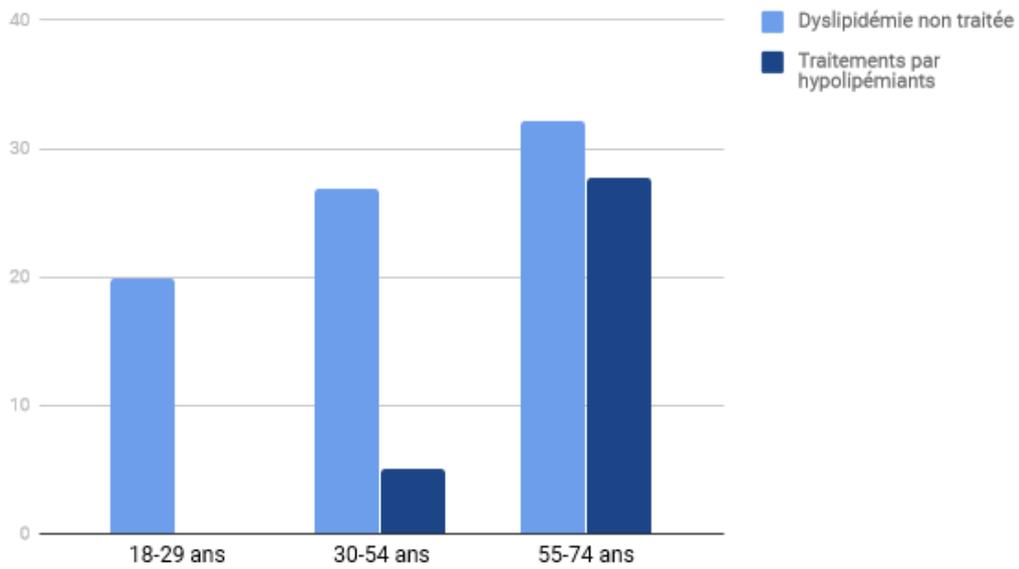


Figure 8: fréquence des dyslipidémies et de leur prise en charge chez l'homme et la femme selon une étude ENNS de 2006

### 3.2 Chez les sujets coronariens

Bien que de nombreuses études aient été faites chez le patient coronarien en ce qui concerne la physiopathologie, l'épidémiologie des dyslipidémies chez le sujet coronarien ne compte que peu d'études.

Des travaux ont été réalisés en Amérique du Nord [8] et publiés en 1995 chez 8650 de ces patients, **23%** avaient un taux de cholestérol total supérieur à **2,40 g/l**, **33%** avaient les triglycérides supérieurs à **2 g/l**, **38%** un taux de HDL-C inférieur à **0,35 g/l** et enfin que **87%** avaient un LDL-C supérieur à **1 g/l**.

En 2005, une étude [9] a été menée par des cardiologues français chez des patients se présentant pour un syndrome coronarien aigu, non traités par des hypolipémiants et ayant subi un bilan biologique complet.

Il en ressort notamment une **grande prévalence du HDL-C bas** (dans 30 % des cas), et de manière plus générale une répartition différente de celle observée dans les études menées dans la population générale. Cette différence de répartition peut être expliquée par le fait que dans la population générale, les sujets présentant les dyslipidémies les plus sévères sont traités avant l'hospitalisation.

Enfin au delà de cette comparaison cette étude montre qu'environ **63% des patients présentant un épisode coronarien aigu sont porteurs d'une dyslipidémie nécessitant une prise en charge**.

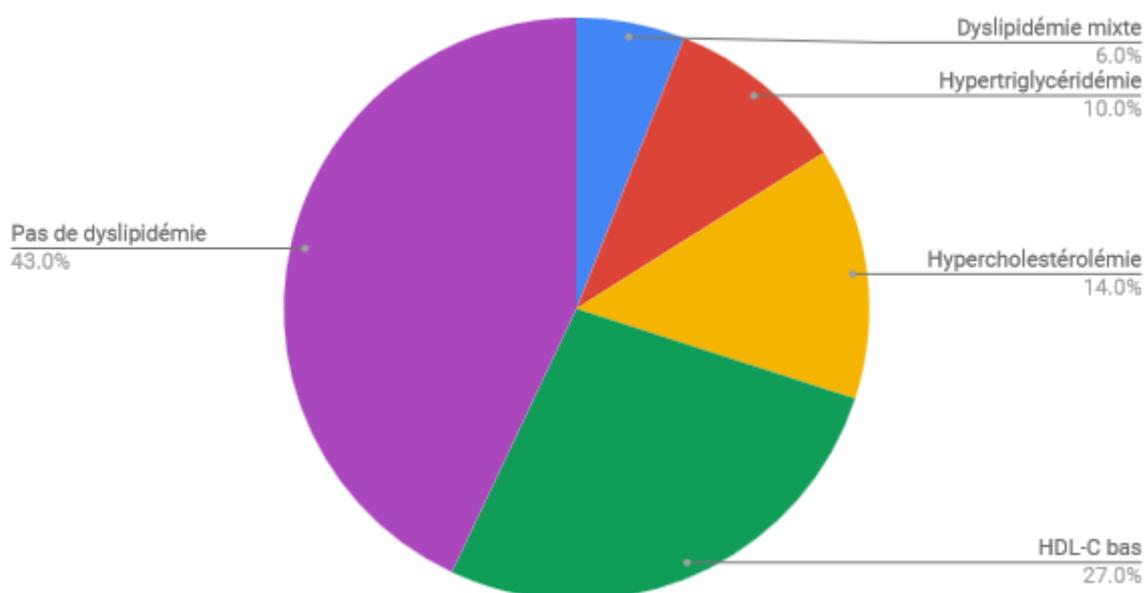


Figure 9 : Prévalence des dyslipidémies chez les sujets coronariens en France selon l'étude du Pr Ferrières

On remarque donc, que ce soit chez le sujet sain ou le sujet coronarien, que la prévalence des dyslipidémies est **très importante** notamment dans les **pays industrialisés** [6] [10] [11] en raison de la nutrition **industrielle** et de la **surnutrition**, et que, même une fois diagnostiqué et traité, il arrive souvent qu'un patient présente des valeurs non conformes aux valeurs seuils.

## **4. Physiopathologie : mécanisme et étiologie des différentes dyslipidémies**

### **4.1 Type I**

Il s'agit d'une affection relativement **exceptionnelle**, **héréditaire** et **familiale**, transmise sous le mode autosomique récessif. Elle est la conséquence d'un **déficit dans le système de la lipoprotéine lipase** (soit une anomalie de la LPL elle-même, soit un déficit en apo CII, cofacteur de la LPL).

En absence d'activité de la LPL, les chylomicrons synthétisés par l'intestin après une ingestion de graisses **persistent** dans la circulation générale et peuvent, du fait de leur grande taille, entraver la **microcirculation pancréatique** et aboutir à une **pancréatite aiguë**.

Souvent découverte dans l'enfance, elle se traduit cliniquement par des **douleurs abdominales** évoquant une pancréatite aiguë, des **xanthomes éruptifs** et une **hépatosplénomégalie**.

Cette hyperlipidémie est la seule à ne pas être athérogène.

On retrouve dans le bilan sanguin un taux de **triglycérides très élevé** (> à 15 g/L) et un rapport TG/CT > 2,5 g/L.

### **4.2 Type IIa**

D'après l'Association Nationale des Hypercholestérolémies familiales et Lipoprotéines (ANHET), elle est liée le plus souvent à une **anomalie au niveau du gène de structure du récepteur aux LDL**, mais peut également concerner le gène de l'APOB (intervenant dans la reconnaissance des LDLc pour leur récepteurs hépatiques) ou celui codant pour la PCSK9 (intervenant dans la régulation du nombre de récepteurs aux LDL).

La diminution du nombre ou du bon fonctionnement des récepteurs entraîne une augmentation du temps de séjour des LDL dans le plasma (**demi-vie de 5 jours au lieu de 3**). Il en résulte une élévation du taux des LDL et une **hypercholestérolémie** dès la naissance.

Dans la forme **homozygote**, heureusement exceptionnelle, il existe un **déficit complet** en récepteurs. Les manifestations de ce déficit apparaissent dès la **petites enfance** sous la forme de **signes cliniques cutanés** (xanthomes cutanés plans ou tubéreux, xanthomes tendineux, arc cornéen) et d'anomalies dans le bilan sanguin (concentration sanguine de LDLc très supérieurs à la normale).

Dans la forme **hétérozygote**, **50% des récepteurs sont fonctionnels**. Elle est ainsi détectée plus tardivement car bien que la concentration sanguine de LDLc soit supérieure à la normale dès la naissance, les valeurs n'atteignent pas des seuils aussi importants qu'avec la forme homozygote et les signes cliniques n'apparaissent qu'à l'âge adulte.

#### **4.3 Type IIb**

Cette hyperlipidémie est **fréquente** (concerne environ 1% de la population adulte) et transmise sur le mode autosomique dominant (de plus la combinaison de plusieurs polymorphismes favorise sa survenue). Malgré ce mode de transmission autosomique dominant, elle est rarement mise en évidence avant l'âge adulte.

Au niveau physiopathologique, il en résulte une **hyper-synthèse d'apoB** par le foie. Les dépôts extravasculaires sont possibles (mais pas de xanthomes tendineux), l'affection est souvent associée à des **troubles du métabolisme glucidique**, une **hyperuricémie** et une **hypertension artérielle**.

L'hyperlipidémie de type IIb est **athérogène**. Son diagnostic repose essentiellement sur l'**étude familiale** : une forte proportion d'accidents coronariens est habituellement présente.

#### **4.4 Type III**

**Très rare**, elle résulte d'une perturbation du catabolisme des **IDL** consécutive à des mutation du gène codant pour l'**apoE**; cette dernière étant moins bien reconnue par son **récepteur hépatique**, les **IDL restent plus longtemps dans la circulation sanguine**.

Cliniquement se retrouvent des dépôts extravasculaires pathognomoniques (dépôts jaune-orangé des plis palmaires : xanthomes tubéreux).

#### **4.5 Type IV**

Le mécanisme pathogénique essentiel de cette hyperlipidémie vient d'une augmentation de la **lipogenèse hépatique**. Les VLDL sont plus grosses que la normale avec un rapport **TG/apoB augmenté**. Il en résulte un **défaut du catabolisme des VLDL**. Une fraction de ces grandes VLDL donne naissance à des petites LDL dont l'**épuration est diminuée** et qui seraient athérogènes.

L'augmentation de synthèse des VLDL pourrait être due à une **insulino-résistance périphérique** dont l'étiologie serait située au niveau des récepteurs à l'insuline. La liaison de l'insuline aux récepteurs situés à la surface des monocytes est réduite d'un tiers chez les sujets hypertriglycéridémiques comparativement aux sujets normaux.

Le signe clinique le plus fréquent est le xanthélasma et la fréquence de la maladie est d'environ 0,2%.

Le diagnostic n'est pas toujours simple en raison de la grande variabilité des triglycérides et de l'existence de formes de passage entre hyperlipidémie de type IIa, IIb, V et IV. **Une répétition des dosages** en période métabolique stable est donc justifiée.

#### **4.6 Type V**

Elle est **très rare** et associe une élévation des **chylomicrons** et des **VLDL** (association des aspects des types I et IV). Le type V apparaît souvent après un type IV, lorsque d'autres facteurs viennent favoriser son passage en type V (tels que l'obésité, le diabète de type 2 ou une consommation d'alcool par exemple) en épuisant la LipoProtéine Lipase.

Quel que soit leur type, la pathogénicité des dyslipidémies sera fonction du ou des lipoprotéines dont le taux aura été modifié.

Ainsi, l'article du VIDAL concernant le cholestérol nous apprend qu'un **excès de LDL** favorise la formation de **dépôts sur la paroi des artères**, dépôts qui provoqueraient peu à peu une **diminution de l'élasticité** et du **diamètre** des artères, et ainsi augmenterait les risques d'**accident cardio-vasculaire**.

Concernant les **triglycérides**, lorsque leur concentration sérique est **supérieure à 5 g/L** (l'hypertriglycéridémie est alors qualifiée de majeure), le risque principal est celui d'une **pancréatite aiguë**.

D'après le **manuel MSN**, quelque soit leur type, les dyslipidémies sont principalement dues (en particulier dans les pays riches), à des **causes secondaires** souvent liées à un style de vie sédentaire et un apport alimentaire trop riche en calories notamment via des graisses saturés et du cholestérol.

Parmi ces causes secondaires peuvent se trouver le **diabète sucré** ou l'**abus d'alcool**, mais également le **tabagisme** (qui diminue le HDLc) ou **certaines médicaments** tels que les thiazidiques, glucocorticoïdes ou oestrogènes.

## **5. Signes cliniques et complications des dyslipidémies**

### **5.1 : Les signes cutanés**

Les signes cutanés ou **xanthomatoses** peuvent être définis comme des affections présentant des **dépôts de lipides au niveau de la peau** et se traduisant par des taches jaunes plus ou moins foncées en divers endroits du corps.

Elles peuvent être dues à différentes causes, mais elles sont classiquement **révélatrices d'un désordre lipidique**. Différentes sortes sont distinguées en fonction de leur aspect et de leur localisation anatomique, et chacune d'elles peut renseigner sur le type d'hyperlipidémie qui leur est associée.

- **Xanthélasma ou xanthomes des paupières** : Le xanthélasma est un dépôt lipidique jaune brun situé au niveau de l'**angle interne des paupières** supérieures et/ou inférieures, souvent lié à une augmentation du taux de **cholestérol** sanguin.
- **Xanthomes striés palmaires** : Les xanthomes striés palmaires correspondent à des taches de forme linéaire se localisant au niveau des **plis de flexion de la main**.
- **Xanthomes plan diffus** : Ils correspondent à une extension en nappes de lésions jaunâtres touchant souvent le **tronc et la racine des membres**.
- **Xanthomes éruptifs** : Ces lésions de quelques millimètres apparaissent brutalement. Elles sont le plus souvent situées sur les **fesses** et peuvent être douloureuses. Elles sont le signe d'une **hypertriglycémie**.

- **Xanthomes tubéreux** : Ils correspondent à des gros **nodules rougeâtres** pouvant mesurer plusieurs centimètres et qui siègent habituellement au niveau des **zones de pression**.
- **Xanthomes tendineux** : Ce sont des lésions cutanées profondes localisées principalement dans la région du **tendon d'achille et des extenseurs du doigt**. Contrairement à la plupart des autres xanthomatoses, la peau en regard ne présente pas de coloration particulière. Ils ne sont pas douloureux mais sont mobiles sous la peau et constituent le plus souvent le symptôme d'une **hypercholestérolémie familiale**.

## **5.2 : Les signes ischémiques**

Les signes cliniques ischémiques des hyperlipidémies sont tous liés à une **plaque d'athérome**. En effet, bien que les dépôts formant l'athérome soient d'origines multiples (produits sanguins, glucides complexes, dépôts calcaires et autres minéraux) ce dernier débute toujours par des **infiltrations lipidiques au niveau de l'intima**.

Schématiquement, la **fédération française de cardiologie** explique que dans un premier temps, les altérations physiologiques de l'endothélium recouvrant l'intima favorise la **pénétration des LDL dans la paroi artérielle**. Des monocytes prennent alors en charge les LDL parvenues dans la paroi en **libérant le contenu lipidique** de ces dernières. C'est ce contenu qui constitue le **cœur de la plaque d'athérome**, l'épaississement de cette dernière ayant lieu dans un second temps par la **prolifération des cellules musculaires lisses** de la média ayant migrées vers l'intima.

Les signes cliniques sont nombreux et variés car ils dépendent de nombreux facteurs comme par exemple la localisation et taille de la plaque d'athérome, son éventuelle rupture ou formation d'un thrombus. S'y retrouvent pêle-mêle : l'**insuffisance coronarienne**, les **accidents vasculaires cérébraux**, l'**artérite des membres inférieurs**, l'**angine de poitrine**, l'**infarctus du myocarde**.

### 5.3 : Les signes pancréatiques

Les signes cliniques pancréatiques des hyperlipidémies se manifestent par une **pancréatite aiguë**. Elle correspond à l'atteinte inflammatoire du pancréas due à une autodigestion de la glande par ses propres enzymes. Il existe de très nombreux désordres pouvant aboutir à une pancréatite aiguë mais dans le cas qui nous intéresse, elle est la conséquence d'une **très grande concentration de triglycérides dans le sang** (plus de 10 g/L).

Cette pancréatite aiguë se caractérise par une **forte douleur abdominale** progressant en intensité jusqu'à atteindre son paroxysme en quelques heures. Ces douleurs sont souvent accompagnées de signes digestifs comme des **nausées** ou des **vomissements** ainsi que par des signes plus généraux comme de la **fièvre** ou une **augmentation du rythme cardiaque**.

## II. PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES

Suite à une suspicion de conflit d'intérêt en 2017, le guide des stratégies de prise en charge des principales dyslipidémie a été abrogée par décision du collège de la HAS.

Ainsi, pour cette partie, je me suis appuyé sur une fiche mémo de la HAS de février 2017 [12] et le VIDAL recos sur les dyslipidémies [13].

### A. Arbre décisionnel et objectifs

La prévention du risque cardiovasculaire va se faire à l'aide de différents leviers **dont la normalisation des taux de lipides circulants** dans l'organisme. Cependant, l'arbre décisionnel et les objectifs (donc la prise en charge) diffèrent selon que le patient présente ou non un risque cardiovasculaire.

Sont considérés comme présentant un risque cardiovasculaire :

- Les sujets ayant des **antécédents familiaux** de maladie coronarienne précoce.
- Les hommes de plus de **45 ans** et les femmes de plus de **55 ans** .
- Les sujets ayant un ou **plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire** (tabagisme, hypertension, diabète de type II).

## 1. Dépistage d'une dyslipidémie chez un patient à risque cardiovasculaire

Ces sujets doivent faire l'objet d'un **dépistage systématique**. En première intention une exploration du bilan lipidique est réalisée (EAL) comprenant la mesure des concentrations du **cholestérol total**, des **triglycérides** et du **HDL-cholestérol**.

Si le taux des triglycérides est inférieur à 4 g/L, le calcul de la concentration en **LDL-cholestérol** est alors effectué grâce à la formule de Friedewald :

$$\text{LDL-C} = \text{cholestérol total} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5 \text{ (en g/L)}$$

$$\text{LDL-C} = \text{cholestérol total} - \text{HDL-C} - \text{TG}/2,2 \text{ (en mmol/L)}.$$

Le bilan est considéré comme normal si le **LDL-cholestérol est inférieur à 1,30 g/L** et les **triglycérides inférieurs à 1,5 g/L** et le contrôle ne sera pas nécessaire avant 3 ans, sauf cas particuliers (diabète de type II, apparition d'autres facteurs de risque, de pathologie ou de traitements pouvant perturber le métabolisme lipidique) qui augmenteront la fréquence de contrôle.

Si le taux des triglycérides est **supérieur à 4 g/L** (ou 4,6 mmol/L), le LDL-cholestérol ne peut être calculé par la formule de Friedewald et **doit être alors directement dosé**.

Par ailleurs, si le dosage des triglycérides est confirmé comme étant **supérieur à 5 g/L** après un deuxième contrôle, une prise en charge devra rapidement être mise en place car il y a alors un risque de **pancréatite aiguë**.

Si le taux des **triglycérides est supérieur à 1,5 g/L** et que le taux de **LDL-cholestérol est normal** (inférieur à 1,3 g/L), il s'agira encore d'une **hypertriglycéridémie** devant faire l'objet d'une prise en charge.

Enfin, si le **LDL-cholestérol est supérieur à 1,6 g/l** (ou 4,1 mmol/l) l'**hypercholestérolémie** devra faire l'objet d'une prise en charge adaptée.

Cas particuliers du HDL-cholestérol : rarement, il peut arriver que le bilan soit normal à l'exception d'un **trop faible taux de HDL-cholestérol** (inférieur à 0,35 g/l ou 0,9 mmol/l), un **avis spécialisé** sera alors demandé.

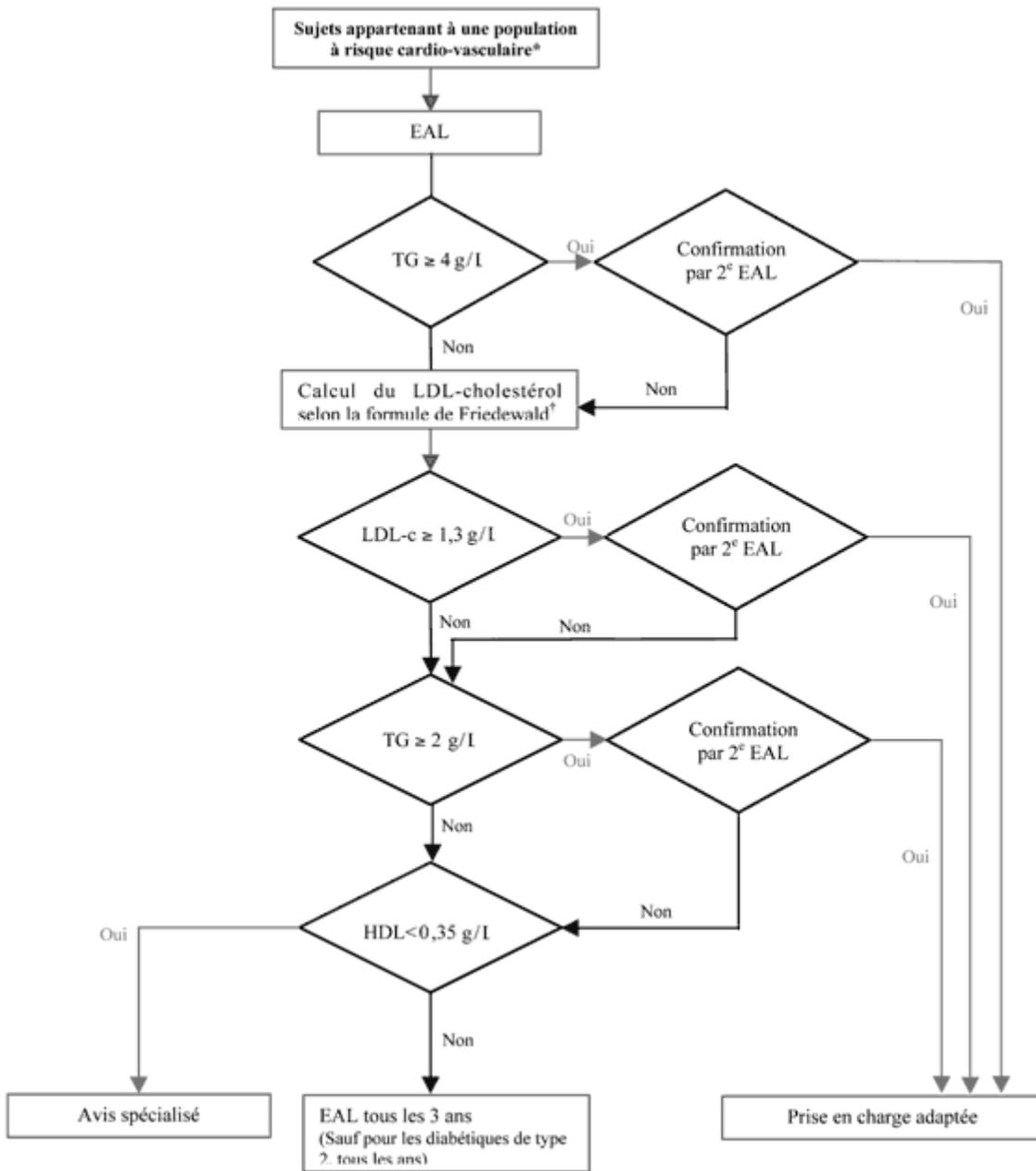


Figure 10 : dépistage d'une dyslipidémie chez le patient à risque cardiovasculaire d'après les données du VIDAL recos.

## 2. Dépistage d'une dyslipidémie chez un sujet sain

A l'heure actuelle, aucune étude n'a démontré que le dépistage d'une dyslipidémie ait apporté un bénéfice en termes de santé publique, c'est pourquoi **l'exploration du bilan lipidique n'est pas systématiquement proposée.**

Cependant lorsqu'il est réalisé, la conduite à tenir concernant la décision de prise en charge adaptée sera la même que chez les sujets à risque à la différence que le seuil d'intervention du LDL-cholestérol est élargi (son taux est **acceptable jusqu'à 1,6 g/L** ou 4,1 mmol/L).

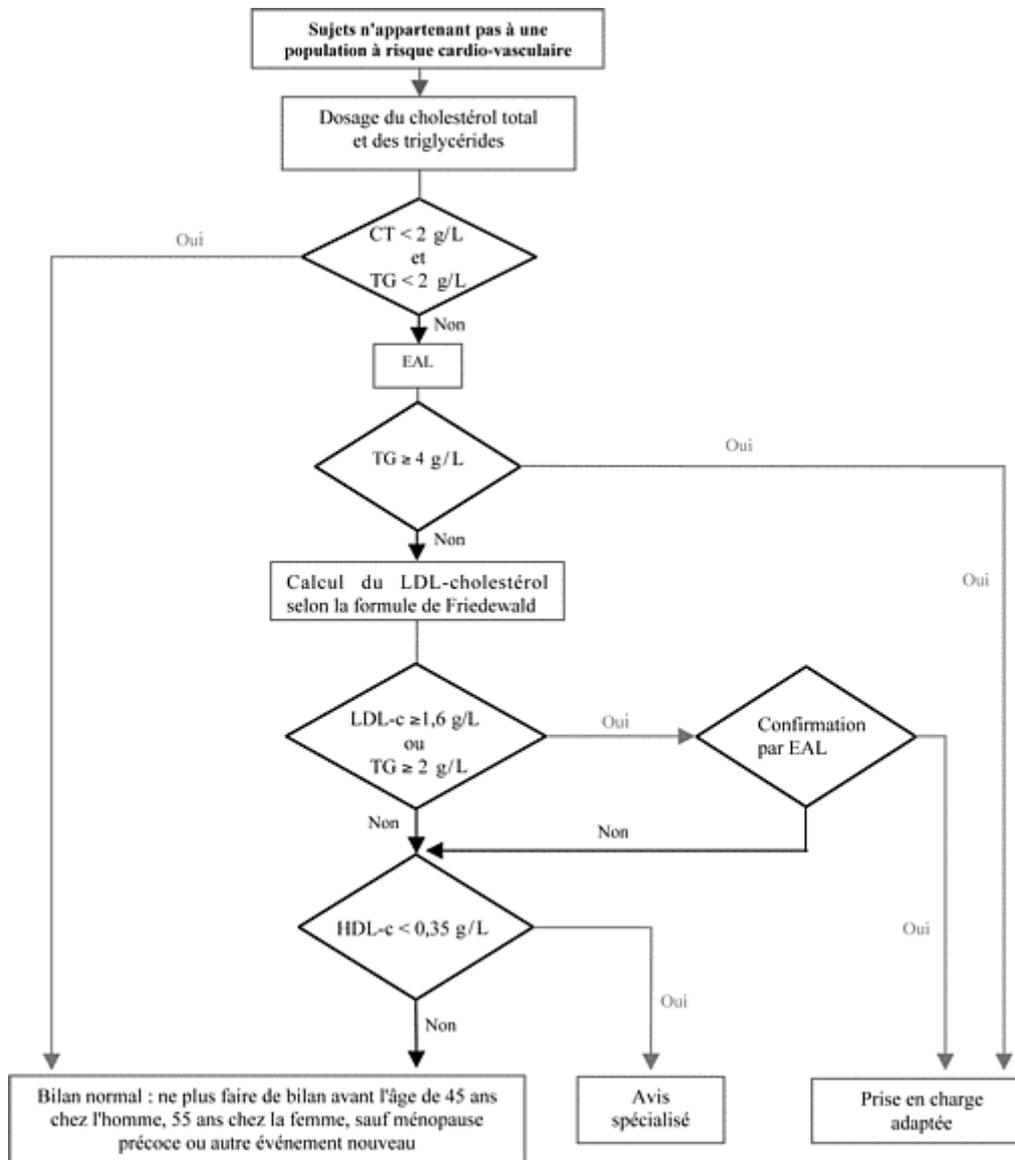


Figure 11 : dépistage d'une dyslipidémie chez le patient sans risque cardiovasculaire d'après les données du VIDAL recos.

### 3. Objectifs thérapeutiques

L'objectif thérapeutique dans le traitement d'une dyslipidémie sera de **maintenir** voire d'**abaisser** des concentrations sériques d'éléments lipidiques vers des seuils où elles ne constituent pas de danger pour le bon fonctionnement de l'organisme ou des facteurs de risque pouvant favoriser le développement de pathologies.

Il faut cependant garder à l'esprit que les moyens mis en œuvre pour arriver à cette fin ne doivent pas être délétères pour la santé du patient et **étudier au cas par cas le rapport bénéfique/risque** de la prise en charge.

### **3.1 Hypercholestérolémie**

L'indicateur choisi pour rendre compte de l'efficacité de la prise en charge de l'hypercholestérolémie est le **taux sérique de LDL-c** (les autres paramètres lipidiques doivent quand même être analysés).

Ainsi, l'objectif thérapeutique est ici de maintenir une concentration en LDL-c sous des seuils définis préalablement.

Le seuil choisi sera fonction du **niveau de risque cardiovasculaire**, déterminé par les tables SCORE [12].

Ces tables prennent en compte différents facteurs de risque (l'**âge**, le **sexe**, le **tabac**, la **pression artérielle systolique** et la **cholestérolémie**) pour évaluer le **risque de survenue d'un événement cardiovasculaire à 10 ans**.

En fonction de ce pourcentage, sont définis 4 niveaux de risque : **faible** si SCORE < 1% , **modéré** si  $1\% \leq \text{SCORE} < 5\%$ , **élevé** si  $5\% \leq \text{SCORE} < 10\%$  et **très élevé** si SCORE  $\geq 10\%$ .

Niveau de risque cardio-vasculaire		Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	SCORE < 1 %	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)		
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 %	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible			
Élevé	5 % ≤ SCORE < 10 %	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
	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			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée			
	TA ≥ 180/110 mmHg			
Très élevé	SCORE ≥ 10 %	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		
	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 cardio-vasculaire documentée ( <b>prévention secondaire</b> )			

Tableau 3 : Objectifs et stratégie thérapeutique face à une hypercholestérolémie en fonction du niveau de risque cardiovasculaire d'après la HAS 2017

Ainsi plus un patient présente un **niveau de risque cardiovasculaire élevé**, plus l'objectif thérapeutique tend vers **une diminution du taux de LDL-c**, donc une prise en charge plus **drastique**, que ce soit d'un point de vue hygiéno-diététique (règles de plus en plus strictes) ou d'un point de vue médicamenteux (augmentation des dosages, utilisation d'associations).

### **Cas particuliers de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote :**

Ces sujets sont souvent diagnostiqués pendant l'enfance et l'objectif thérapeutique jusqu'à 20 ans sera de **maintenir un LDL-c < 1,3 g/L** (ou 3,4 mmol/L) mais ce seuil peut être moins strict (1,6 g/L) chez les plus jeunes ou si le risque cardiovasculaire est moindre. Au-delà de 20 ans, les objectifs et traitements seront les mêmes que pour une hypercholestérolémie isolée, en fonction des risques cardiovasculaires.

### **3.2 Hypertriglycéridémie**

La triglycéridémie est considérée comme normale si son **taux est inférieur à 1,5 g/L** (1,7 mmol/L), l'objectif thérapeutique sera donc de tendre vers cette valeur lorsque celle-ci est située entre 1,5 g/L et 4 g/L (4,6 mmol/L) et il sera généralement atteignable grâce à la mise en place de **mesures hygiéno-diététiques**.

Dans les cas d'hypertriglycéridémie sévères, soit quand la triglycéridémie est **supérieur à 5 g/L** (ou 5,6 mmol/L), il sera important de l'abaisser rapidement vers des valeurs plus acceptables afin de **réduire le risque de pancréatite**.

## **B. Stratégies de prise en charge**

### **1. Prise en charge hygiéno-diététique**

Dans la lutte contre les dyslipidémies, les **mesures hygiéno-diététiques** sont la **première arme** dont dispose le corps médical afin d'orienter le bilan lipidique du patient vers des résultats plus acceptables.

En effet ces mesures, qui prises une à une ne présentent qu'un faible bénéfice sur le bilan lipidique peuvent, quand elles sont **cumulées et mises en place de manière assidue** par le patient, suffire au **rééquilibrage du bilan lipidique** en se passant de la prise de médicaments et donc de leurs effets secondaires potentiels.

#### **1.1 Cholestérol et acides gras [14]**

Le but de la prise en charge nutritionnelle sera ici de faire **diminuer le taux de LDL-C**, cible prioritaire dans la lutte contre les facteurs de risques cardio-vasculaires. Pour ce faire, différents éléments seront susceptibles de faire varier ce taux :

- **Le cholestérol** : Bien que provenant majoritairement d'une source endogène, il est possible de faire diminuer le taux de cholestérol plasmatique en limitant ses apports exogènes. Un apport en **cholestérol alimentaire quotidien inférieur à 300 mg** est ainsi recommandé (à titre d'exemple un jaune d'oeuf en contient de 250 à 300 mg et 100 g de beurre correspond à 250 mg de cholestérol).
- **Les acides gras saturés (ou AGS)** : Ils sont non seulement néfastes car ils élèvent le taux de LDL-C mais ils influencent également d'autres facteurs délétères pour le

risque cardiovasculaire (**effet sur la fonction endothéliale**, l'**hémostasie**, ou encore la **sensibilité à l'insuline**) et c'est pour cela que leur apport doit être réduit, bien que l'alimentation moderne en soit très riche. En effet, ils sont non seulement présents dans de nombreuses **graisses animales** et **certaines végétales** (huile de palme ou huile de coco), mais aussi et surtout dans l'**industrie agroalimentaire** qui transforme les acides gras insaturés en acides gras trans pour une meilleure stabilité. Leur apport doit être **aussi faible que possible** même si cette mesure est difficile à mettre en place de part le flou législatif concernant l'étiquetage nutritionnel et plus particulièrement de la teneur en acides gras trans.

- **Les acides gras poly-insaturés** : Ils doivent venir **remplacer l'apport des acides gras saturés**. En effet il ne s'agit pas de manger " moins " gras mais de manger " mieux " gras. Le changement de qualité des graisses dans l'alimentation permet de diminuer le **LDL-C**, le **cholestérol total**, et de manière plus général le **risque cardiovasculaire** [15]. L'association européenne de cardiologie recommande par exemple une consommation de **30 g par jour de fruits oléagineux** (non salés) non seulement pour leur profil lipidique intéressant, mais aussi pour leur richesse en éléments protecteurs et en fibres.
- **Les fibres alimentaires** : Elles sont non seulement bénéfiques pour le bilan lipidique d'un patient donné, mais comme les acides gras poly-insaturés, elles présentent d'autres avantages permettant de diminuer le risque cardiovasculaire (influence sur la **glycémie**, la **fibrinolyse** et des **paramètres inflammatoires**). Au niveau lipidique elles permettent de **réduire les excès de cholestérol** en se liant à lui, empêchant ainsi son absorption et facilitant son **élimination dans les selles**.
- **Les phytostérols** : Naturellement présents en faible concentration dans les **huiles** et **certaines végétaux**, ils désignent l'ensemble des composés de structure proche du cholestérol et dérivant des plantes. Bien qu'une augmentation de leur consommation peut être associée à **une baisse du taux de LDL-C** via un mécanisme similaire à celui des fibres (diminution de l'absorption intestinale du cholestérol). Cet effet est à nuancer car aucune étude n'est venue confirmer leur impact sur le risque cardio-vasculaire [16].

## **1.2 Triglycérides [17]**

Chez un patient atteint d'hypertriglycéridémie, il sera avant tout important d'effectuer une **enquête alimentaire simple**. En fonction des résultats de cette enquête, de l'**IMC** du patient ainsi que du type d'**hypertriglycéridémie**, le conseil nutritionnel pourra être **personnalisé** et bien **plus efficace**.

Les hypertriglycéridémies peuvent d'abord être dues à une **consommation excessive d'alcool**. Il sera donc ici important de mettre en place une **limitation** voir une **suppression** de l'alcool.

Les hypertriglycéridémies peuvent également être la conséquence d'apports trop élevés en **sucres simples**. Il conviendra donc ici de limiter ces apports au maximum.

Enfin chez les sujet obèse, une **perte de poids** entraîne souvent une diminution des triglycérides (en plus des autres bénéfiques pour l'organisme), c'est pourquoi chez ces patients un **régime hypocalorique** est conseillé, associé à une **activité physique régulière** et non traumatisante pour l'organisme (de type marche rapide par exemple).

**Cas particuliers des fruits** : L'hypertriglycéridémie est l'une des rares pathologies d'ordre nutritionnelle pour laquelle la **consommation de fruits peut être déconseillée voir proscrite**. En effet, chez les sujets pour lesquels l'apport des glucides simples est limité, il est important de faire prendre conscience aux patients que les fruits en contiennent et qu'il faut donc limiter (voir dans certains cas supprimer) leur consommation.

La consommation de fruits sera également limitée voir supprimée dans le cas d'hypertriglycéridémie alcoolodépendante en raison d'une **sensibilité croisée entre fructose et alcool**.

## **1.3 Autres désordres nutritionnels**

En plus d'une prise en charge spécifique à chaque dyslipidémie, ayant pour but de recadrer vers des valeurs normales le dosage de l'anomalie lipidique propre à la pathologie en question, il est souvent intéressant de faire prendre en compte au patient qu'une **prise en charge hygiéno-diététique plus globale** peut, en plus d'avoir un effet direct sur la pathologie, également avoir un impact favorable sur sa **qualité de vie** voir même **retarder la mise en place d'une prise en charge médicamenteuse** (que ce soit pour la pathologie ciblée ou une autre pouvant évoluer plus ou moins rapidement en fonction de facteurs environnementaux).

Il s'agira donc ici de jouer sur des leviers ayant un impact plus vaste qu'une correction du bilan lipidique et de **corriger des habitudes augmentant les facteurs de risques cardiovasculaires (dyslipidémie mais aussi hypertension artérielle et diabète de type II)**.

On conseillera donc au patient en plus des mesures spécifiques nécessaires à la prise en charge de sa pathologie :

- **Un contrôle du poids** : avec pour objectif un **IMC compris entre 20 et 25 kg/m<sup>2</sup>**. Cette perte de poids en plus d'améliorer la qualité de vie du patient aura un effet bénéfique sur le profil lipidique global (**diminution du cholestérol et des triglycérides circulants et augmentation du HDL-C**). Les moyens mis en œuvre pour réaliser l'objectif sont définis au préalable et dépendent du patient (par exemple **limitation des sucres simples, régime hypocalorique, suppression de l'alcool**) mais doivent toujours être associés à une **activité physique adaptée**.
- **Une consommation d'alcool modérée** : bien qu'une consommation à forte dose est bien sûr proscrite dans tous les cas, certaines études démontrent que de petites quantités d'alcool peuvent être associées à un effet protecteur du système cardiovasculaire [18]. Cependant, la consommation d'alcool pouvant présenter, même à petite dose, d'autres facteurs de risque [19] (cancers, cirrhose, dépendance), elle ne pourra pas être conseillée et pourra même être **totalemtent proscrite** dans certains cas (**obésité et hypertriglycéridémie**).
- **La consommation de sel** : bien que n'ayant **aucune incidence sur le bilan lipidique**, un régime trop riche en sel à un **effet néfaste sur la tension artérielle**. Les recommandations visent à limiter les apports en sel dans une prise en charge plus globale du risque cardiovasculaire.

## 2. Prise en charge médicamenteuse

### 2.1 Les Statines [20] [21]

Cette classe d'hypocholestérolémiants est représentée par 5 molécules utilisées en France (**simvastatine, pravastatine, fluvastatine, atorvastatine et rosuvastatine**) et fait partie des traitements les plus prescrits du pays avec environ **3 millions de patients**.

#### Mécanisme d'action:

L'effet hypocholestérolémiant des statines découle de leur effet **inhibiteur de l'HMG-CoA réductase**, enzyme clé de la synthèse du cholestérol. Cette inhibition a lieu de manière compétitive grâce à une **analogie structurale des statines avec l'HMG-CoA**, substrat naturel de l'enzyme. Il en résulte une **diminution de concentration du cholestérol libre** dans l'hépatocyte entraînant une sur-expression des gènes codant pour des récepteurs LDL, permettant **l'augmentation de la capture des LDL** et autres lipoprotéines athérogènes circulantes.

D'un point de vue biologique, il en résulte **une diminution de la concentration plasmatique du LDLc**.

#### Pharmacocinétique :

Les propriétés pharmacocinétiques des statines sont variables d'une molécule à l'autre, et quelques remarques générales sont à noter avant de donner leur caractéristiques respectives :

- La biodisponibilité de la pravastatine, la fluvastatine et l'atorvastatine peut être **modifiée en fonction de l'apport alimentaire** (contrairement à la simvastatine et la rosuvastatine) mais cela restera **sans incidence notable** sur la baisse du taux de LDLc.
- La **simvastatine** et l'**atorvastatine**, métabolisées par le cytochrome P450 3A4, sont les statines qui présenteront **le plus d'interactions médicamenteuses**, notamment vis à vis des **inhibiteurs de ce cytochrome**. La fluvastatine, la rosuvastatine (métabolisées par le cytochrome P450 2C9) et la pravastatine (non métabolisée au niveau hépatique), présentent elles moins de risque d'interactions médicamenteuses.

- Les statines étant éliminées majoritairement dans les sels biliaires, une **insuffisance hépatique** aura tendance à grandement **augmenter les concentrations plasmatiques** de ces médicaments tandis qu'une **insuffisance rénale** modérée n'aura **pas de grandes conséquences** sur ces concentrations.

	simvastatine	pravastatine	fluvastatine	Atorvastatine	rosuvastatine
Prodrogue	oui	non	non	non	non
Cmax (h)	1,3 - 2,4	1 - 1,5	0,5 - 1,5	2 - 4	3 - 5
Biodisponibilité (%)	<5	17	10 - 35	12	75
Liaison aux Protéines Plasmatiques	95	50	99	98	90
Metabolisme	CYP 3A4	néant	CYP 2C9	CYP 3A4	CYP 2C9
Demi-vie (h)	2 - 3	1 - 3	0,5 - 2,3	11 - 30	20
Élimination rénale (%)	13	30	5	2	10
Élimination hépatique (%)	60	70	90	70	90

*Tableau 4 : Récapitulatif des propriétés pharmacocinétiques des statines commercialisées en France d'après les données de leur RCP respectif.*

### **Indications :**

L'indication commune à toute les statines est le traitement des dyslipidémies primaires (**type IIa**) ou mixtes (**type IIb ou III**) en complément d'un régime alimentaire lorsque ce dernier et d'autres prises en charge non médicamenteuses (comme l'exercice physique ou la perte de poids) se révèlent être insuffisants voir inefficaces.

En outre, certaines entre dans la **prévention primaire et secondaire du risque cardiovasculaire**.

	simvastatine	pravastatine	fluvastatine	atorvastatine	rosuvastatine
HC pures ou mixtes	X	X	X	X	X
HC familiales homozygotes	X			X	X
Prévention primaire	X	X		X	X
Prévention secondaire	X	X	X		
Autres	Enfants moins de 10 ans	HC post transplantation Enfants moins de 8 ans	HC sévères pour la forme LP Enfants moins de 9ans	Enfants moins de 10ans	Enfants moins de 6 ans

HC:Hypercholestérolémie LP:Libération Prolongée

*Tableau 5 : Récapitulatif des indications des statines commercialisées en France d'après les données de leur RCP respectif.*

### **Contre Indications :**

Les statines ont en communs plusieurs contre indications absolues à leur usage :

- Hypersensibilité aux statines.
- Myopathie.
- Insuffisance hépatique, affection hépatique évolutive ou perturbation du bilan hépatique (élévation inexplicquée et prolongée des transaminases sériques supérieur à 3 fois la moyenne).
- Grossesse et allaitement

Des précautions devront être prises chez les patients grands consommateurs d'alcool.

Plus spécifiquement, la simvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine sont contre indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère.

### Interactions :

L'association de statine avec d'autres médicaments peut principalement accroître deux types de risques :

- Le **risque hémorragique** en cas d'association de statines avec un **AVK**. Une **surveillance accrue de l'INR** est alors demandée, suivie d'une adaptation de posologie si nécessaire.
- Le **risque de rhabdomyolyse** en cas d'association de statines avec un médicament pouvant diminuer le métabolisme hépatique de la statine en question, augmentant ainsi le risque rénal inhérent à cette classe pharmaceutique.

	simvastatine	pravastatine	fluvastatine	atorvastatine	rosuvastatine
Contre indications	kétoconazole itraconazole Macrolides Inhibiteurs de protéases	aucune	aucune	kétoconazole itraconazole stiripentol delavirdine télithromycine	ciclosporine
Précautions d'emploi	vérapamil diltiazem amiodarone ciclosporine	ciclosporine	aucune	vérapamil diltiazem Macrolides ciclosporine Inhibiteurs de protéases	Inhibiteurs de protéases Antiacides érythromycine Contraception orale
A prendre en compte	Jus de pamplemouss e	aucune	aucune	Jus de pamplemousse	aucune

Tableau 6 : Récapitulatif des interactions des statines avec d'autres molécules d'après les RCP.

### Effets indésirables :

Même si les statines sont une classe de médicaments **dans l'ensemble bien tolérée**, en plus des effets secondaires "classiques" (types **troubles digestifs**, **céphalées** ou **éruptions cutanées**) peut apparaître un risque de **toxicité hépatique** (élévation des transaminases) et de **toxicité musculaire** (myalgies, crampes, faiblesse musculaire) pouvant parfois aboutir à une **cytolyse hépatique** ou à une **rhabdomyolyse** .

### 2.2 Les Fibrates [20] [22]

Bien qu'étant utilisés depuis les années 1960, les fibrates sont, aujourd'hui encore, utilisés de manière courante dans le traitement **des anomalies lipidiques**. Quatre molécules sont à l'heure actuelle utilisées en France : le **bézafibrate**, le **ciprofibrate**, le **fénofibrate** et le **gemfibrozil** (seul ce dernier a démontré un bénéfice sur la réduction du risque d'événements coronariens).

### Mécanisme d'action :

Les fibrates agissent en **activant les PPAR** (Peroxisome Proliferator Activating Receptors), récepteurs intra-nucléaires hormonaux **régulant la transcription de gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines**. Une stimulation de ces récepteurs entraîne entre autres, une **augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase**, donc une **baisse des triglycérides et des VLDL plasmatiques**.

### Pharmacocinétique :

Tous les fibrates présentent une pharmacocinétique similaire : une bonne biodisponibilité per os, **améliorée par la prise de nourriture**, et une bonne affinité avec les protéines plasmatiques (contribuant au **risque d'interactions**, notamment avec les AVK et les AINS). Une fois absorbés, ils sont **relativement peu métabolisés** et n'interagissent pas avec le CYP3A4.

Leur élimination se fait par **voie urinaire** sous forme inchangée ou glucurono-conjuguée (dans le cas du ciprofibrate).

### **Indications :**

La principale indication des fibrates est le traitement des **hypertriglycéridémies pures**.

Les fibrates peuvent aussi être indiqués dans des dyslipidémies mixtes, en particulier lorsque l'anomalie prédominante est une hypertriglycéridémie et / ou un taux de HDL trop faible.

Les fibrates qui diminuent le LDL-c (**fénofibrate** et **ciprofibrate**) peuvent être employés dans les hypercholestérolémies essentielles notamment dans le cas d'une **intolérance aux statines** ou si ces dernières ne sont pas assez efficaces.

### **Contre indications :**

Les fibrates sont contre indiqués dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux fibrates, antécédents de réaction phototoxique aux fibrates (ou au kétoprofène de par sa similarité structurelle).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère (un allongement important de la demi-vie peut être observé de par leur élimination principalement urinaire).
- Affections biliaires ou pancréatiques (en raison du risque de lithiase biliaire).

### **Interactions :**

Contrairement aux statines pouvant présenter des interactions variées en fonction des différentes molécules, les mêmes types d'interactions sont retrouvées pour tous les fibrates:

- **L'association fibrate/fibrate est contre indiquée** car elle majore le risque de rhabdomyolyse, de même que **l'association fibrate/statine**, déconseillée pour les mêmes raisons, qui sera donc réservée à des cas spécifiques et sous une surveillance étroite.
- **L'association fibrate/AVK** nécessite des précautions d'emploi. En effet, les fibrates ayant une plus grande affinité avec les protéines plasmatiques que les AVK, ils déplacent ces derniers ce qui augmente leur partie libre, donc leur effet. Ainsi, les **fibrates potentialisant les effets anticoagulants des AVK**, leur association se fera

toujours avec une surveillance accrue de l'INR et une éventuelle adaptation posologique.

- Du fait de leur propriété hypoglycémiante, l'association fibrate/antidiabétique oral peut augmenter le risque d'hypoglycémie, elle doit donc s'introduire sous une **surveillance étroite de la glycémie** et en adaptant éventuellement les doses d'hypoglycémiant.

### **Effets indésirables :**

Comme pour les statines, les effets indésirables des fibrates sont le plus souvent **dose-dépendants**, s'y retrouve principalement des troubles digestifs (**nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales**) et des réactions cutanées allergiques (**prurit, éruption, photosensibilisation**). Plus rarement d'autres troubles peuvent être retrouvés : musculaires (comme des **myalgies**, des **crampes** voir une **rhabdomyolyse**), hépatiques (augmentation des transaminases avec **cytolyse hépatique**), pancréatiques et biliaires.

### **2.3 Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol [20] [23]**

Cette classe d'hypolipémiant, relativement récente, ne présente pour l'instant qu'un représentant : **l'ézétimibe**.

### **Mécanisme d'action :**

Comme le nom de sa classe l'indique, l'ézétimibe agit en **inhibant l'absorption du cholestérol** (et des phytostérols apparentés) au niveau intestinal.

Cet effet est obtenu grâce à **l'affinité entre l'ézétimibe et le transporteur de stérols** Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), situé sur la bordure en brosse de l'intestin grêle, responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols. En se fixant à NPC1L1, l'ézétimibe **empêche l'internalisation** de ce dernier et donc bloque l'absorption intestinale du cholestérol.

Il est à noter que par une série de mécanismes compensatoires, cette baisse de l'absorption intestinale de cholestérol va aboutir à une **augmentation de sa synthèse hépatique** limitant l'effet de l'ézétimibe en monothérapie mais expliquant l'**utilité de l'association de l'ézétimibe avec une statine** qui permettra de limiter la synthèse hépatique.

### **Pharmacocinétique :**

Après une absorption rapide, l'ézétimibe subit une importante **glucuronocouplage** aboutissant à l'ézétimibe-glucuronide, métabolisme pharmacologiquement actif. L'alimentation n'influençant pas l'absorption, l'ézétimibe peut être **pris pendant ou hors des repas**.

Son élimination se fait principalement par **voie digestive** et sa demi-vie longue (environ 22h) permet une administration à raison d'**une prise quotidienne**.

### **Indications :**

En monothérapie, l'ézétimibe est indiqué chez les patients présentant une **hypercholestérolémie primaire** (familiale hétérozygote et non familiale) en traitement adjuvant au régime et chez lesquels les statines sont inappropriées ou mal tolérées. L'ézétimibe est également utilisé en monothérapie chez des patients atteints de **sitostérolémie familiale homozygote** (taux de stérols très importants dû à une captation excessive et un défaut d'excrétion).

L'ézétimibe est aussi utilisé en association avec une statine dans deux cas :

- Chez des patients atteints d'**hypercholestérolémie familiale homozygote** en complément du régime.
- Chez des patients présentant une maladie coronaire avec antécédent de syndrome coronarien aigu afin de **prévenir des évènements cardiovasculaires**.

### **Contre indications :**

L'ézétimibe sera contre indiqué en cas d'**hypersensibilité à la molécule** et en cas d'**affection hépatique évolutive** en raison de son métabolisme hépatique.

### Interactions :

N'ayant pas d'effet sur le système enzymatique des CYP 450, l'ézétimibe n'est **pas sujet à des interactions d'ordre pharmacocinétiques**. Cependant quatre interactions ont pu être mises en évidence :

- Avec la **cholestyramine** : une diminution des concentrations totales en ézétimibe, donc une diminution de son efficacité.
- L'association avec un **fibrate** augmente le **risque de lithiase biliaire**.
- Avec la **ciclosporine** : une augmentation des concentrations en ézétimibe.
- Comme les statines et les fibrates, l'ézétimibe **potentialise l'effet des anticoagulants oraux**, il faut donc renforcer le suivi biologique de l'INR.

### Effets indésirables :

L'ézétimibe est une molécule dans l'ensemble bien tolérée mais l'apparition d'effets secondaires de type **digestifs**, **musculaires** ou des **céphalées** est tout de même à noter

## 2.4 Les résines échangeuses d'ions [20] [24]

Comme pour la classe des inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol, la classe des résines échangeuses d'ions n'est représentée que par une seule molécule sur le marché : la **cholestyramine**

### Mécanisme d'action :

La cholestyramine agit grâce à une **action chélatrice des acides biliaires** : en se fixant sur ces acides biliaires, elle interrompt leur cycle entéro-hépatique et **augmente leur élimination fécale**, empêchant ainsi la **réabsorption de leurs composants** (dont le cholestérol).

### Pharmacocinétique :

La cholestyramine n'est **pas absorbée** par l'organisme, elle traverse simplement le tractus digestif en se liant aux acides biliaires avant d'être **éliminée dans les selles**.

### Indications :

La cholestyramine est indiquée dans le traitement des **hypercholestérolémies** et dans celui des **prurits liés à une cholestase**.

### Contre indications :

La cholestyramine présente deux contre indications principales : l'**insuffisance hépatique** et l'**obstruction complète des voies biliaires**.

De plus, en raison de la présence d'**aspartame** dans les excipients de la spécialité, elle sera **contre-indiquée en cas de phénylcétonurie**.

La cholestyramine sera également **déconseillée en cas de constipation chronique** en raison de la fréquence de cet effet indésirable.

### Interactions :

L'association de la cholestyramine avec un acide biliaire cholélitholytique (**acide chénodésoxycholique ou acide urodésoxycholique**) est déconseillée car la cholestyramine se fixe aux acides biliaires qui sont alors éliminés, ce qui a pour effet de **diminuer leur effet**.

D'autres associations font l'objet de précautions d'emploi en raison de la diminution de l'absorption intestinale (donc diminution de l'efficacité) des principes actifs lorsqu'ils sont pris conjointement à la cholestyramine. C'est le cas des **anticoagulants oraux**, des **digitaliques** et des **hormones thyroïdiennes**.

Dans l'ensemble, quelle que soit la molécule associée à la cholestyramine, il est préférable de prendre cette dernière **4 heures avant ou 1 à 2 heures après tout autre traitement**.

### Effets indésirables :

Les effets indésirables rencontrés avec la cholestyramine sont majoritairement de type digestif notamment un **ralentissement du transit** (allant de la constipation à l'occlusion intestinale), des **diarrhées**, **douleurs digestives**, **ballonnements** et **météorismes**.

## **2.5 Les anticorps monoclonaux [20] [25]**

Utilisés depuis peu comme une **nouvelle approche** du traitement des dyslipidémies, ces immunoglobulines monoclonales humaines sont l'arme la plus **récente** de l'arsenal thérapeutique permettant de lutter contre les **hypercholestérolémies**.

Pour le moment, deux molécules sont commercialisées en France : l'**évolocumab (REPATHA\*)** et l'**arilcumab (PRALUENT\*)**.

De part leur récente mise sur le marché, leur voie d'administration (sous cutanée) et leur prix élevé, les membres de cette classe ne se croise pour le moment que rarement en officine mais sont importants à connaître car ils constituent peut être le traitement du futur des dyslipidémies.

### **Mécanisme d'action :**

Les anticorps de cette classe agissent via la PCSK9. Cette dernière est une protéine se liant aux récepteurs hépatiques du LDL-C en empêchant ces derniers de capter les LDL circulants ce qui a pour conséquence d'augmenter la concentration sanguine en LDL.

En se liant à la PCSK9, les anticorps augmentent le nombre de récepteurs hépatiques au LDL disponibles, permettant ainsi de diminuer le taux de LDL-C dans le sang.

### **Pharmacocinétique :**

Après administration par voie sous cutanée, le pic médian de concentration sérique est atteint au bout de quelques jours (3 à 4 jours pour l'évolocumab et jusqu'à 7 jours pour l'alirocumab).

Les molécules de cette classe étant des protéines, bien qu'aucune étude spécifique du métabolisme n'ait été menée, il est attendu qu'elles se dégradent en petits peptides et en acides aminés et elles présentent une demi-vie allant de 11 à 20 jours selon la molécule

### **Indications :**

Les anti PCSK9 sont principalement indiquées dans les hypercholestérolémies, les dyslipidémies mixtes ainsi que dans les maladies cardiovasculaires athéroscléreuses établies, soit en association avec une statine à dose maximale tolérée, soit seul ou en

associations avec d'autres hypolipémiants que les statines chez les patients intolérants à ces dernières.

De manière plus anecdotique, l'évolocumab est indiqué en cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote à partir de 10 ans en association avec d'autres hypolipémiants.

### **Contre indications et interactions :**

Ces molécules étant des agents biologiques, aucun effet pharmacocinétique sur d'autres médicaments ni aucun effet sur le cytochrome P450 ne sont attendus. Ainsi, la seule contre-indication concerne l'hypersensibilité à la substance ou un excipient.

Il est à noter que les hypolipémiants augmentant la production de PCSK9, une augmentation de la clairance des molécules de cette classe peut se produire en cas d'association avec un autre hypolipémiant (donc une diminution de l'exposition systémique). Cependant, la diminution du taux de LDL-C est maintenue durant l'intervalle entre les administrations de l'anti PCSK9.

### **Effets indésirables :**

Ces deux médicaments étant des agents biologiques sont généralement bien tolérés et ne présentent surtout que des effets indésirables en lien avec leur mode d'utilisation, à savoir des réactions cutanées locales au site de l'injection. Cependant un autre effet indésirable est également fréquent, particulièrement avec l'évolocumab, celui de rhynopharyngite et plus généralement de symptômes des voies aériennes supérieures.

Dans tous les cas, cette classe étant récente, elle est encore étroitement surveillée pour permettre une évaluation continue de la balance bénéfique/risque. Il faudra donc déclarer tout effet indésirable à l'ANSM ou à un centre régional de pharmacovigilance.

## **2.6 Les acides gras oméga 3**

De moins en moins prescrits, on peut néanmoins les retrouver en officine. En effet, ils sont présents dans différentes spécialités commercialisées en France et indiquées dans le traitement des **hypertriglycériémies isolées ou mixtes** mais ne sont plus remboursés depuis 2015.

Ils ont pour effet de diminuer la synthèse hépatique des triglycérides aboutissant à une **baisse des triglycérides circulants**.

On les utilise en **prévention secondaire de l'infarctus du myocarde** en association au traitement de référence et leur avantage principal réside dans le fait qu'ils ne présentent que **peu d'effets indésirables** (principalement de type digestif comme des reflux ou des dyspepsies).

### III. CONSEILS AUX PATIENTS :

## LE PHARMACIEN ET LES DYSLIPIDÉMIES

#### A. Le bilan biologique [26]

Le bilan biologique est un examen médical qui consiste à prélever un tissu d'un sujet et de l'examiner afin de le comparer à des données prédéfinies comme étant celles d'un sujet sain. Il pourra être effectué chez un sujet malade afin de constater l'évolution d'une maladie déjà diagnostiquée, ou chez un sujet sain afin de poser le diagnostic d'une pathologie jusqu'alors inconnue chez le sujet.

Dans le cas qui nous intéresse, ce bilan biologique se fera à partir du **sang** qui subira différents tests afin de doser de nombreux éléments circulants et plus particulièrement les **lipoprotéines servant à transporter les différents lipides dans notre organisme**.

En plus de ce dosage un simple examen visuel de l'échantillon de sérum prélevé peut révéler une anomalie lipidique. Ainsi, après centrifugation, un aspect opalescent ou lactescent sera révélateur d'une augmentation des triglycérides.

Ce bilan cherchant à mettre en évidence un désordre lipidique dans l'organisme est appelé l'Exploration d'une Anomalie Lipidique ou **E.A.L** et il peut révéler une différence entre les taux des lipoprotéines circulantes dosées chez le sujet avec des valeurs désignées **comme normales chez un sujet sain dans une population donnée**.

Il est important de faire prendre conscience au patient que ce bilan lipidique doit être interpréter en **fonction de nombreux facteurs** (tels que l'âge, le sexe, la présence et le nombre de facteurs de risques cardio-vasculaires) et que la décision, la mise en place, et les objectifs d'une prise en charge **peuvent varier** en fonction de ces différents facteurs. Ainsi chez deux patients présentant une **même valeur** de LDLc supérieure à la normale la **stratégie thérapeutique mise en place peut différer**.

Il faut également noter que devant un bilan lipidique perturbé , il faut en premier lieu à éliminer les causes de **dyslipidémies secondaires** (**hypothyroïdie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale chronique, cholestase, alcoolisme**) ou **iatrogènes** (**corticoïdes, oestroprogestatifs, alpha-bloquante et diurétiques** peuvent par exemple modifier les taux de lipides circulants).

La prise de sang qui servira lors du bilan doit toujours être effectuée après **12h du jeûne**, 2 à 3 mois après tout processus pathologique et en dehors de tout épisode infectieux ou inflammatoire aigu.

## 1. Les triglycérides

Les triglycérides sont dosés après l'examen visuel évoqué précédemment. Ce sont des composés formés dans notre intestin à partir des **graisses absorbées** ou synthétisées par le foie lorsque notre organisme contient du **sucre en excès** (ce qui arrive très souvent dans notre alimentation moderne). Les triglycérides une fois formés seront transportés dans nos tissus adipeux et serviront à **stocker** puis **fournir de l'énergie**.

Leur dosage est nécessaire afin d'évaluer le risque de développer une maladie cardiaque. En effet, un taux trop élevé de triglycérides pourra aboutir (avec d'autres facteurs) à la **formation d'une plaque d'athérome** [27] pouvant être à l'origine de caillots aboutissant à un **accident vasculaire** ou **thrombotique**.

Une valeur normale de triglycérides sanguins lors d'une EAL se situe entre **0,4 à 1,7 mmol/L** (soit **0,35 à 1,50 g/L**). Des variations de ce taux pourront être d'ordre physiologique ou pathologique. Ce sera alors au médecin de décider de la mise en place et des modalités des prises en charge visant à ramener ce taux vers des valeurs normales.

Il est à noter que si ce taux est très augmenté par rapport aux valeurs normales (de l'ordre de 10 à 20 g/L), une prise en charge rapide devra être effectuée en raison d'un **risque de pancréatite aiguë**.

## 2. Le cholestérol total

Le cholestérol joue un rôle essentiel dans notre organisme. En effet, c'est le principal **composant des membranes de nos cellules**, mais il joue également de nombreux autres rôles : **précurseur hormonal** et **vitaminique**, ingrédient de la **bile**, composant de la **graisse corporelle** par exemple.

Comme les triglycérides, le cholestérol peut avoir une origine **endogène** (synthétisé par le foie), ou **exogène** (apporté par l'alimentation).

Concernant son **transport**, le cholestérol étant une molécule lipophile, elle est transportée dans le sang via différentes lipoprotéines qui assureront sa solubilité dans ce milieu hydrophile. Le terme de **cholestérol total** est utilisé lorsque tout le cholestérol circulant dans le sang est pris en compte, y compris **toutes les différentes lipoprotéines**.

Le taux de cholestérol est considéré comme normal lorsque son dosage sanguin est compris entre **4,10 et 5,2 mmol/L** (soit **1,60 à 2g/L**).

Ce bilan est cependant à nuancer pour plusieurs raisons et une valeur ne correspondant pas aux valeurs normales n'entraînera pas nécessairement le médecin à mettre en place une prise en charge (qu'elle soit médicamenteuse ou hygiéno-diététique). En effet le taux de cholestérol total circulant pourra varier en fonction de l'**âge** et du **sexe** d'un individu donné (on considère par exemple que les hommes ont un taux de cholestérol plus élevé que les femmes non ménopausées).

En plus de ces différences physiologiques pouvant mettre en perspective la décision de prise en charge, le dosage du **cholestérol total ne distingue pas les différentes lipoprotéines** via lequel le cholestérol est transporté alors que l'augmentation de certaines d'entre elles peuvent être plus pathogènes que d'autres.

### 3. Le HDL cholestérol

Aussi appelé "**bon cholestérol**", c'est sous cette forme que le cholestérol s'accumule dans les vaisseaux sanguins est **capté** puis dirigé vers le foie où il sera métabolisé. Le HDLc "**débarrasse ainsi les artères des mauvaises graisses**" et réduit ainsi le risque d'athérome.

Le dosage du HDL cholestérol est effectué pour évaluer le risque d'athérome; en effet **plus le taux de HDL cholestérol sera élevé, plus le risque de formation d'athérome sera faible**.

Selon la fédération française de cardiologie, une **protection du cœur optimale** est atteinte lorsque le taux de **HDLc est supérieur à 0;45g/L** [28].

Comme pour le cholestérol total, cette valeur est à nuancer en fonction de l'**âge** et du **sexe** du sujet (le taux de HDLc est naturellement plus élevé chez les femmes que chez les hommes et a tendance à augmenter avec l'âge).

En plus des variations physiologiques, le taux de HDLc peut varier en fonction de nombreux facteurs : il augmente avec l'**activité physique**, la **vitamine C**, l'**insuline**, les **antiépileptiques** et l'**alcool**; il diminue avec le **diabète**, les **progestatifs**, le **tabac**.

## 4. Le LDL cholestérol

A l'inverse du HDLc, le LDLc est considéré comme le “ **mauvais cholestérol** ” et il représente la **fraction la plus athérogène du cholestérol**. En effet, alors que le HDLc permet de capter le cholestérol circulant pour le rapatrier vers le foie, le LDLc est lui produit par le foie pour **distribuer le cholestérol** (et d'autres substances comme les triglycérides ou les vitamines liposolubles) **vers les tissus périphériques**. Lorsque son taux est trop important, il peut être à l'origine d'accumulation de lipides dans les artères conduisant à la formation d'athérome.

Contrairement aux triglycérides, au cholestérol total ou au HDLc, son taux ne sera la plupart du temps pas dosé mais calculé grâce à la formule de Friedwald selon laquelle :

$LDLc = CT - (HDLc + TG/5)$  pour un résultat en g/L

$LDLc = CT - (HDLc + TG/2,2)$  pour un résultat en mmol/L

Dans certains cas cette formule ne sera pas applicable (**présence de chylomicrons**, d'**IDL** ou **taux de TG trop élevé**), il faudra alors doser le LDLc pour connaître son taux.

Le LDLc est considéré comme normal lorsque sa concentration sanguine est inférieure à **4,1 mmol/L** (soit **1,6 g/L**).

## 5. Autres

### 5.1 Dosage des apolipoprotéines

Les apolipoprotéines représentent la partie protéique des particules contenant et transportant les différents lipides dans le sang et se distinguent en deux types :

- L'**apolipoprotéine A1** : principalement située dans les **HDL** et donc considérée comme une valeur **protectrice**; une diminution de son taux est corrélée à une augmentation du risque cardio-vasculaire.
- L'**apolipoprotéine B** : principalement située dans les **LDL** et donc considérée comme une valeur **athérogène**; une augmentation de son taux est corrélée à une augmentation du risque cardio-vasculaire.

## 5.2 Lipidogramme

Son intérêt est limité car il ne sert qu'à diagnostiquer une **dyslipidémie de type I ou III**, ou en cas d'impossibilité de dosage du HDLc et/ou du LDLc.

En pratique les différentes lipoprotéines plasmatiques sont séparées par une **électrophorèse** et leurs proportions comparées par rapport aux proportions normales (**HDLc** compris entre **23 et 46%**; **LDLc** compris entre **42 et 63%**; **VLDLc** compris entre **3 et 18%**).

## B. La pathologie

Les dyslipidémies sont une anomalie du taux de "gras" dans le sang (la plupart du temps en excès). Cependant il faut savoir que ce gras est **indispensable** à un fonctionnement normal de l'organisme.

### **1. Rôle et transport des matières grasses dans l'organisme**

Dans notre corps, les matières grasses sont composées de **lipides**, nutriments essentiels au bon fonctionnement de notre organisme au même titre que les **glucides** et les **protéines**. En effet, ils constituent un important **stock d'énergie**, indispensable à notre corps pour réguler sa **température** et qui fournira le **carburant nécessaire au fonctionnement normal de l'organisme** même en cas de jeûne prolongé.

Les lipides jouent un **rôle structural** primordial car ils composent les **membranes de toutes les cellules** de notre corps de même qu'ils entrent majoritairement dans la **composition du système nerveux**.

Ils sont les **précurseurs** de la synthèse de molécules servant de messagers dans notre organisme à savoir les **hormones**, indispensables au bon fonctionnement de notre corps. Des lipides peuvent aussi servir de véhicules à différents composés, notamment aux **vitamines liposolubles** (A, D, E et K).

Ils entrent dans la composition des **sels biliaires** qui seront indispensables à la solubilisation des graisses alimentaires nécessaire à leur **digestion**.

Étant **lipophiles**, les matières grasses de notre organisme doivent être **liées à d'autres particules** pour pouvoir circuler dans un milieu **hydrophile** tel que le sang puis être distribuées dans les tissus. Ces particules aussi nommées **lipoprotéines** se distinguent par leur **taille**, leur **composition** et le **rôle** qu'elles peuvent avoir.

On différencie ainsi :

- **Les chylomicrons** : ce sont les lipoprotéines les **plus larges** et ils contiennent majoritairement des **triglycérides**. Ils sont formés en **période de digestion** dans les cellules intestinales pour absorber les lipides provenant de l'alimentation. De par leur taille, ils rejoignent les tissus adipeux périphériques où ils sont retraités via la **voie lymphatique** et non via le sang.
- **Les VLDL** : ces particules sont **synthétisées par le foie** puis distribuées dans l'organisme via le sang afin d'**alimenter les tissus périphériques** en cholestérol, triglycérides ou vitamines liposolubles . Au fur et à mesure de la distribution de lipides, leur taille diminue jusqu'à aboutir à la formation de LDL.
- **Les LDL** : ils découlent de la **dégradation des VLDL** et ont donc la **même fonction**, ces derniers sont cependant distingués par leur **taille plus réduite**. Ce sont ces particules que l'on appelle communément " **mauvais cholestérol** " car elles peuvent être à l'origine de la formation de la **plaque d'athérome**.
- **Les HDL** : ces particules ont un **rôle inverse** de celui des VLDL et des LDL au sens où elles permettent le **transport retour du cholestérol** s'accumulant dans les vaisseaux sanguins **vers le foie** où il pourra être éliminé. Il est aussi appelé "**bon cholestérol**" car sa présence souligne un important retour du cholestérol des vaisseaux sanguins (où il est susceptible de former une plaque d'athérome) vers le foie.

## **2. Conséquences d'une dyslipidémie**

Il faut d'abord faire prendre en compte au patient se présentant à l'officine que dans la majorité des cas, les dyslipidémies n'auront que **peu de symptômes cliniques** affectant leur qualité de vie, ce qui ne veut pas dire que c'est une pathologie bénigne et qu'il peut se permettre d'être moins regardant sur son traitement et les différentes recommandations qui lui seront faites.

En effet les dyslipidémies vont se caractériser par une **quantité anormale de lipides** dans le sang, qui en soit ne sera pas ressentie symptomatiquement par le malade (à l'exception d'une forte hypertriglycéridémie qui pourra aboutir à une pancréatite aiguë) mais qui peut avoir de **lourdes conséquences** si elle n'est pas prise en charge et/ou traitée comme il se doit.

L'augmentation des quantités circulantes de lipides dans le sang peut provoquer des **accumulations de lipides dans la paroi des vaisseaux sanguins** qui, couplées à divers facteurs (hypertension artérielle, diabète, inactivité physique, insuffisance rénale) peuvent être à l'origine de la **formation d'une plaque d'athérome**, elle même à l'origine de nombreux **accidents vasculaires**.

Des signes tels que l'**asthénie**, des **palpitations**, de la **dyspnée** ou des **douleurs thoraciques** peuvent se faire sentir une fois les artères rétrécies ou déjà bouchées et il est donc important de faire prendre conscience aux sujets à risque de l'**importance d'un dépistage précoce** via des prises de sang régulières afin de permettre **une prise en charge avant l'arrivée de signes cliniques**.

### **3. Les raisons et l'importance de la prise en charge**

Quelque soit la cause de la dyslipidémie pour un patient donné, il est important de mettre rapidement en place des **modalités de prises en charge propres à chaque patient** et de **définir un objectif thérapeutique** qui peut varier selon de nombreux critères.

En effet, les dyslipidémies font partie des **nombreux facteurs de risque** de formation d'athérome responsable de la survenue de maladies cardiovasculaires qui est encore aujourd'hui la deuxième cause de mortalité en France.

La prise en charge des dyslipidémies est un levier présentant de nombreux avantages quant à la diminution du risque cardiovasculaire comparativement à d'autres facteurs aggravant le risque d'apparition de maladies cardiovasculaires.

- Contrairement à d'autres facteurs de risques tels que l'âge ou le sexe, elle est **modifiable**. Ainsi, l'amélioration du profil lipidique (la diminution des concentrations sanguines en cholestérol total, LDLc et triglycérides ainsi que l'augmentation de celle des HDLc) peut **directement diminuer le risque de survenue d'une pathologie cardiovasculaire**.

- La prise en charge de certains facteurs de risques modifiables se fera par le biais d'un traitement médicamenteux pouvant présenter de nombreux désavantages (**effets secondaires, interactions, problèmes d'observance**), ce qui n'est pas forcément le cas après le dépistage d'une hyperlipidémie.  
En effet, dans la plupart des cas et en première intention, il est préférable lorsque cela est possible, de mettre en place une **modification des habitudes hygiéno-diététiques** qui peuvent suffire à **améliorer significativement le profil lipidique** et **éviter une prise en charge médicamenteuse**.
- En plus de la diminution du risque cardiovasculaire résultant de l'amélioration du profil lipidique, la prise en charge d'une dyslipidémie peut **améliorer la qualité de vie du patient** (via une alimentation plus saine et/ou la reprise d'une activité physique régulière aboutissant à une **perte de poids** par exemple).

Il faut remarquer qu'en cas de dyslipidémie secondaire ou iatrogène, il faudra d'abord **traiter la maladie causale** ou à **arrêter le traitement** responsable dans la mesure du possible avant toute mise en place d'une prise en charge spécifique du désordre lipidique.

Dans le cas d'une dyslipidémie primitive confirmée, la démarche thérapeutique comprendra différentes étapes :

- Le recueil des différents **facteurs de risque cardiovasculaire** parmi les suivants : un **âge** supérieur à 45 ans chez les hommes et supérieur à 55 ans chez les femmes, des **antécédents familiaux** de maladie coronaire précoce, un **tabagisme** actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans, une **hypertension artérielle** permanente, un **diabète de type II** et un **HDLc inférieur à 0,40 g/L** (ou 1,0 mmol/L).
- La **détermination du seuil de LDLc à atteindre** en fonction du nombre des différents facteurs de risque dénombrés. L'**objectif thérapeutique repose sur la valeur du LDLc** qui servira alors à indiquer l'efficacité de la prise en charge.
- Le choix du ou des **traitements** : il se fera à la fois en **fonction des facteurs de risque** déjà dénombrés et de l'éventuelle présence d'une **maladie coronarienne** mais aussi de la valeur du **LDLc**.

- Le **suivi et l'évaluation de la valeur cible du LDLc** afin de s'assurer de l'**efficacité de la prise en charge** définie et, dans le cas contraire, de sa rediscussion.

## C. Règles hygiéno-diététiques

### **1. Le cholestérol**

Le terme de "**prise en charge hygiéno-diététique**" est plus adapté que celui de "**régime**" lorsque l'on parle du moyen non médicamenteux pour lutter contre le cholestérol.

En effet, il ne s'agit pas ici d'imposer un régime hypocalorique strict au patient afin de lui faire perdre du poids (bien que ce peut être un moyen de faire baisser le taux de LDL-C), mais de **l'accompagner vers un mode de vie ayant un impact sur le bilan lipidique**. Bien sûr les conseils seront essentiellement de manger "**moins gras**" et "**plus sain**" mais il faudra également guider le patient vers une meilleure "**culture alimentaire**" (lui expliquer par exemple pourquoi privilégier tel aliment plutôt qu'un autre, pourquoi prendre ses repas à des heures fixes, éviter le grignotage) et éventuellement vers une **activité physique**.

La lutte contre le cholestérol va s'orienter à travers trois axes principaux : **diminuer l'apport en cholestérol exogène, augmenter l'apport en fibres et en phytostérols** et surtout **corriger l'apport en graisse**.

#### 1.1 Diminution de l'apport exogène en cholestérol

Bien qu'ayant un **impact mineur** sur le taux de LDL-c (celui ci étant essentiellement dépendant de l'apport en **matières grasses saturés**), il est important de définir et de bien connaître les aliments courants les plus riches en cholestérol afin, sans aller jusqu'à les supprimer complètement de l'alimentation, d'au moins de **corriger certains apports** qui pourraient être éventuellement trop importants.

Les aliments les plus riches en cholestérol qui se retrouvent dans l'alimentation sont sans conteste les **abats**, et notamment la **cervelle** (qui peut contenir jusqu'à 3000 mg de cholestérol pour 100 g de produit). Les **rognons**, le **foie** et le **coeur** qui, sans atteindre les taux de cholestérol présents dans la cervelle, peuvent présenter un apport important de cholestérol selon la quantité consommée; c'est pour cela que dans des cas d'hypercholestérolémie, il faudra plutôt **conseiller d'éviter totalement la consommation d'abats**.

La deuxième famille d'aliments très riches en cholestérol sont les **œufs**. En effet, environ 1000 mg de cholestérol se retrouvent dans 100 g de jaune d'oeuf cru. Ce taux **diminue après la cuisson** et le blanc n'en contient pas et peut donc être consommé dans limitation, ce qui n'est pas le cas de jaune pour lequel il faudra que certains patients se limitent en fonction de leur hypercholestérolémie.

Le **fromage**, le **beurre** et les **produits laitiers** en règle générale sont connus pour être riches en cholestérol (certains fromages par exemple peuvent en contenir jusqu'à 300 mg pour 100 g de produit), mais c'est surtout pour leur **richesse en acides gras saturés** que leur consommation devra être surveillée.

Enfin, comme pour les produits laitiers, la consommation de **viandes** et de **charcuterie** devra également être à surveiller, mais plus pour son potentiel apport en **acides gras saturés** qu'en cholestérol à proprement parler.

## **1.2 Augmentation de l'apport en fibres**

Les fibres peuvent jouer un rôle extrêmement important dans la diminution du LDL-c sanguin et ce grâce à de nombreux mécanismes.

Tout d'abord l'apport puis la transformation par le microbiote intestinal de fibres **solubles** (présentes dans les **fruits** et **légumes frais**) entraîne la formation d'**acides gras à chaîne courte** qui agissent sur les précurseurs du LDL-c et **réduisent ainsi le cholestérol sanguin** [29].

L'apport de fibres **insolubles** (présentes dans les **céréales complètes** et les **légumineuses**) va quand à lui **accélérer le transit** ce qui entraînera une **augmentation de l'élimination des acides biliaires** et donc une **réduction du taux de cholestérol réabsorbé** par l'intestin dans le cycle entéro-hépatique.

Il est donc nécessaire ici de suivre les recommandations d'usage qui préconisent de **manger au moins 5 fruits et légumes par jour**, non seulement pour leur richesse en fibres solubles, mais également pour leur apport en **antioxydants** qui diminuent le risque cardiovasculaire. Les LDL-c oxydés présentant moins d'affinité pour les récepteurs au LDLc, ils sont moins métabolisés que les LDL-c normaux, donc présents plus longtemps dans la circulation sanguine où ils augmentent le risque de formation de la plaque d'athérome.

Bien qu'une **consommation sans restriction de fruits et légumes** soit préconisée, il est important de mettre en garde les patients recevant un traitement médicamenteux (notamment à base de **statine**) quant à la consommation de **pamplemousse** qui peut **interagir avec certains principes actifs**.

On rappellera également aux patients présentant un hypertriglycéridémie en plus de leur hypercholestérolémie, de limiter leur consommation de fruits (leur **richesse en fructose peut augmenter la production de triglycérides**).

Concernant les **fibres insolubles** présentes dans les céréales, il faut bien préciser aux patients que cela ne vaut que pour les **céréales complètes**. En effet, les fibres insolubles sont présentes dans les enveloppes externes qui sont enlevées lors de la fabrication de pâtes, riz ou farines "classiques".

Enfin les **légumineuses** (ou légumes secs), tel que les pois chiches, haricots et lentilles, présentent l'avantage de contenir à la fois des **fibres solubles et insolubles**, leur consommation est donc vivement conseillée, d'autant plus qu'ils présentent un **indice glycémique faible**, ce qui est compatible avec un éventuel **régime hypocalorique** préalablement mis en place.

### **1.3 Diminution des apports en acides gras saturé**

Les acides gras saturés ayant tendance à favoriser les dépôts de cholestérol dans les artères et ainsi à augmenter les risques de maladies cardiovasculaires [30], il faudra conseiller à un patient hypercholestérolémique de **modérer la consommation** d'aliments en contenant.

Concernant les matières grasses, il faut savoir que certaines d'entre elles sont **particulièrement riches** en acides gras saturés. Il faudra donc les éviter le plus possible. C'est le cas par exemple de l'**huile de palme** (très utilisée dans l'industrie agro-alimentaire pour la préparation de **pâtes, viennoiseries, plats cuisinés**), de l'**huile de coprah** (extraite à partir des copeaux secs de noix de coco) et de l'**huile de coco** (extraite à partir de copeaux de noix de coco fraîche).

La **viande** peut également être une source d'acides gras saturés dans l'alimentation. En général, **les viandes blanches** sont à favoriser (en prenant soin de retirer la peau), par rapport aux **viandes rouges plus grasses**, qui pourront néanmoins être consommées

occasionnellement en prenant soin de retirer les graisses visibles et de choisir celles contenant le moins de matières grasses (comme les steaks à 5% de matières grasses).

Pour les **charcuteries**, il vaut mieux les **éviter totalement**. En effet, elles peuvent contenir jusqu'à **35% de matières grasses** (manger 3 tranches de saucisson équivaut à manger une petite plaquette de 10 g de beurre par exemple). Il faut cependant noter que certaines charcuteries sont maigres (jambon de paris dégraissé, bacon maigre, jambon cru) et peuvent constituer une bonne alternative tout en prenant garde à leur richesse en sel si le patient présente également une hypertension artérielle.

Les **produits laitiers** peuvent également grandement influencer le taux de LDL-c et certaines règles peuvent être mise en place pour **limiter** cette influence, sans aller jusqu'à s'en priver totalement car ils restent indispensables à un bon équilibre alimentaire.

Au niveau du lait à proprement parler, **le lait entier** peut être remplacé **par du lait demi-écrémé voir écrémé**.

Il en est de même pour les yaourts et les fromages blancs qu'il vaut mieux choisir **allégés en matières grasses** (de 0 à 20 %) et **natures** plutôt qu'au lait entier et aromatisés.

Pour ce qui est du **fromage**, il vaut mieux **l'éviter**. Il peut en effet être très riche en matière grasse, et bien que des versions allégées peuvent être conseillées, il vaut mieux dans tous les cas, se limiter à une portion de **30 grammes par jour**.

Le **beurre** et les produits en contenant (comme les **gâteaux** ou les **biscuits**) sont à **surveiller**. Le beurre tel quel sera au moins à limiter à **10 grammes par jour**, mais dans l'idéal, à remplacer par des **matières grasses allégées** (si possible des margarines végétales riches en phytostérols et en oméga 3).

Enfin, concernant les **crèmes fraîches**, il sera préférable de les choisir **allégées** et de ne les consommer qu'**occasionnellement**.

Au-delà de toutes ces recommandations, il faut savoir que **deux tiers des lipides consommés sont des lipides cachés**.

En effet, dans notre alimentation moderne, les **corps gras sont massivement utilisés dans les produits manufacturés** de l'industrie agro-alimentaire et ce pour de nombreuses raisons (ils peuvent servir notamment d'**agents structurants**, de **barrière contre l'humidité** ou encore d'**anti-oxydants**).

Il faudra donc s'attacher à informer le patient que les efforts faits compte tenu des indications préalables n'auront que **peu d'impact** si ce dernier consomme des **produits manufacturés en grande quantité** et qu'il faut qu'il aille chercher les renseignements sur les informations nutritionnelles des produits qu'il consomme.

#### **1.4 Augmentation des apports en phytostérols**

Les **phytostérols** ou **stérols végétaux** sont les composés lipidiques naturellement présents dans les **végétaux**. Leur analogie de structure avec le cholestérol leur confère une propriété intéressante dans la lutte contre les hypercholestérolémies.

En effet, une fois ingérés, ils vont se retrouver dans l'intestin où ils entrent en **compétition avec le cholestérol** pour être captés par ses récepteurs. Il va en résulter une **diminution de l'absorption du cholestérol** qui entraînera une **augmentation de la captation de LDLc par le foie** pour continuer à assurer la formation de sels biliaires.

Au final, un apport optimal en phytostérol présente l'avantage de **diminuer le taux de LDLc sans modifier le taux de HDLc**, mais cet avantage est à nuancer de par la présence de plusieurs limites :

- Bien qu'un apport suffisant en phytostérol ait démontré son **efficacité** quant à l'amélioration du **profil lipidique** d'un patient donné, **aucune étude** n'a démontré d'effet bénéfique sur la prévention du **risque cardiovasculaire**. Il se peut même que l'inverse soit obtenu chez certains patients pour lesquels la consommation de phytostérols entraînerait des modifications de concentration plasmatique de LDLc et des bêta-carotènes qui pourraient augmenter le risque de maladies cardiovasculaires [31].
- Un apport ayant pour but d'avoir un effet sur le profil lipidique ne doit **pas dépasser 3 g/j**. En effet, au-delà de cet apport, non seulement le **LDLc cesse de diminuer**, mais la trop grande supplémentation en phytostérol peut **diminuer l'assimilation de certaines vitamines**.
- Il existe une **grande variabilité individuelle** selon que le patient soit **absorbeur** (la cholestérolémie étant majoritairement due à l'apport **exogène** de cholestérol) ou **synthétiseur** (chez qui la cholestérolémie dépend surtout de la synthèse **endogène**

de cholestérol). L'apport de phytostérols ne sera bénéfique qu'aux patients absorbeurs.

## 2. Les triglycérides

Comme pour le cholestérol, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques pour la prise en charge d'une hypertriglycéridémie devra se faire de **manière individualisée** en fonction du patient, en prenant compte de **ses habitudes alimentaires** et surtout en lui donnant certaines bases afin qu'il ne suive pas nécessairement un régime à la lettre mais qu'il puisse **lui même** savoir quel type d'aliments lui sera **prohibé, déconseillé** ou à **favoriser**.

Les règles hygiéno-diététiques dans la prise en charge d'une hypertriglycéridémie ont un rôle majeur à jouer car le **taux de triglycérides répond souvent bien à une amélioration des habitudes alimentaires**.

Globalement, il faut s'attacher à **diminuer** la consommation d'aliments **augmentant le taux des triglycérides** et à **favoriser** la consommation **pauvres en triglycérides**, voir pour certains, qui en diminuent la synthèse.

Enfin, il faut noter qu'un taux élevé de triglycérides, en plus d'un **apport exogène trop important**, peut également apparaître pour des **raisons métaboliques**, notamment pour les patients en surpoids chez qui la **synthèse des transporteurs des triglycérides est augmentée** ce qui favorise leur présence dans l'organisme.

Ainsi le changement des habitudes alimentaires en plus de **diminuer l'apport** en triglycérides va souvent permettre **une perte de poids** qui sera également bénéfique sur la diminution des triglycérides. En plus des **règles diététiques**, des conseils pour la pratique d'**activité physique adaptée** peuvent être associés afin de maximiser les chances de réduire le taux des triglycérides avant de devoir mettre en place un traitement médicamenteux.

### 2.1 Aliments à proscrire

- **L'alcool** : quelque soit la quantité ou la forme (bière, vin, spiritueux) il faut mettre en garde le patient et lui **interdire toute consommation d'alcool**.

- **Les boissons sucrées** telles que les sodas et sirops peuvent être **remplacées**, si le besoin s'en fait sentir par des boissons similaires lights où le sucre est remplacé par des **édulcorants** tel que l'aspartam.
- Le **sucre**, ses dérivés et tous les aliments en contenant.  
 Cette catégorie regroupe de très **nombreux aliments** car en plus des produits bruts tels que le **sucre blanc**, le **miel**, le **sirop d'érable**, la **cassonade**, figurent également les aliments dans lesquels ces produits bruts ont été incorporés, et bien que certains peuvent paraître évident comme les **confitures**, les **bonbons**, les **pâtes à tartiner**, les **glaces**, les **biscuits fourrés**, les **pâtisseries**, d'autres doivent être rappelés au patient car il n'est pas forcément évident pour tout le monde qu'ils contiennent du sucre, qui est alors qualifié de **sucre caché**. Parmi eux se retrouvent de nombreuses **céréales de petit déjeuner**, certaines sauces (**ketchup**, sauce barbecue), les **laitages aromatisés**, de nombreux **plats préparés**, les **brioches**. Il est important de conseiller au patient lorsqu'il fait ses courses de **vérifier la liste d'ingrédients** pour prendre soin de s'assurer de l'**absence des différentes formes de sucre** (glucose, saccharose, fructose, sucrose, galactose, sorbitol).

Que ce soit l'alcool, les boissons sucrées ou tout aliment contenant des **sucres rapides**, leur consommation sera à **éviter** dans le cadre d'une prise en charge diététique destinée à faire baisser le taux des triglycérides pour la même raison : une fois assimilés par l'organisme, les sucres rapides contenus dans ces aliments sont **rapidement transformés en triglycérides** au niveau hépatique et font ainsi **augmenter le taux que l'on cherche à diminuer**.

## **2.2 Aliments à limiter**

- **Les fruits** : ils restent évidemment à **proscrire** lorsqu'ils sont sous forme **transformée sucrée** tel que des fruits confits ou fruits secs, compote sucrée, pâte de fruits, confiture, yaourt fruité, salade de fruit en conserve, jus de fruits industriels. Les **fruits frais** quant à eux, bien qu'ils ne soient pas à proscrire intégralement, sont des aliments à **consommer de manière limitée** en raison de la présence de **fructose**. Dans l'optique de limiter l'apport en sucre, il faut se contenter de **deux à trois fruits** par jour en favorisant les **moins sucrées** (fraises, framboise, agrumes) au détriment des **plus riches en sucre** (raisin, cerises, dattes).

- **Les féculents** : il faut ici mettre en garde le patient sur le fait qu'au plus le féculent est **raffiné**, au plus il est à **éviter**. Il faudra donc essayer de limiter les **pâtes**, la **semoule**, le **pain blanc** par exemple pour **favoriser leur équivalent complet** pour lequel la présence de fibres permettra une assimilation plus lente des sucres, donc une moins grande disponibilité de ces derniers pour leur transformation en triglycérides.

### **2.3 Aliments à favoriser**

- **Les légumes verts** : outre l'avantage que représente leur **faible teneur en sucre**, ils sont bénéfiques de par leur **richesse en vitamines et oligo-éléments**, mais aussi et surtout dans le cas qui nous intéresse, grâce à leur **fibres**. La consommation de ces dernières va en effet avoir pour conséquence de **diminuer la vitesse d'absorption des sucres** apportés par les autres aliments et ainsi diminuer la transformation puis le stockage des sucres en triglycérides. Bien que la **consommation sous forme fraîche est à favoriser** car c'est sous cette forme que l'aliment contient le plus de vitamines et de micronutriments, les autres formes de consommation souvent plus pratiques sont **envisageables (surgelés, conserve, jus ou potage)**.
- **Les aliments pauvres en sucres** : afin de supprimer les aliments sucrés habituels faisant partie du repas, il sera parfois nécessaire, selon la personne, de les **remplacer** afin de **limiter l'apport en sucres**. Pour cela il peut être judicieux de conseiller les préparations à base d'**édulcorants naturels** ou de **synthèse** tels que la **stévia** ou l'**aspartame** pour les préparations à froid et la **saccharine** pour les cuissons. Il en est de même avec les boissons pour lesquelles celles qui sont à proscrire peuvent être remplacées par leur équivalent light si le patient en ressent le besoin.
- **Les aliments pauvres en matières grasses** : le but n'est ici pas de jouer sur le taux de sucre, mais d'**agir directement sur l'apport de lipide** afin de diminuer le taux de triglycérides. Ainsi, les conseils énoncés dans le chapitre concernant l'apport en acides gras pour faire diminuer son taux de cholestérol peuvent être repris à savoir **bien choisir ses matières grasses**, favoriser les **viandes blanches** aux viandes plus grasses (ainsi qu'aux oeufs et aux abats) pour l'apport protéique et préférer les **produits écrémés** et les fromages ayant la plus faible teneur en matière grasse concernant les produits laitiers.

### 3. L'activité physique

#### 3.1 Définitions

Selon l'OMS, l'activité physique est définie comme “  **tout mouvement produit par les muscles squelettiques responsable d'une augmentation de la dépense énergétique**  “. En fonction de la dépense énergétique, cette activité physique peut se classer en trois niveaux.

- **Intensité faible**  : marcher à un rythme lent, faire la vaisselle, la poussière ou le repassage, pratiquer la pétanque, le billard, le tennis de table ou le bowling.
- **Intensité modérée**  : marcher à un rythme rapide, monter des escaliers, jardiner, laver les vitres, passer l'aspirateur, bricoler, pratiquer la danse, le vélo ou la natation de loisir.
- **Intensité élevée**  : courir, faire des travaux de force ou déplacer des charges lourdes (déménager), pratiquer un sport collectif (football, basketball, volleyball, handball, rugby), nager ou faire du vélo à vive allure, pratiquer un sport de combat, l'escalade, le tennis ou le squash

Il faut noter que cette intensité dépend non seulement de l'activité choisie mais également du niveau de forme physique de l'individu donné et de son expérience vis à vis de cette activité, ainsi les exemples précédents sont donnés à titre indicatifs et peuvent être classés différemment selon les individus.

#### 3.2 Les bienfaits sur le profil lipidique

Les lipides de l'organisme représentent une  **source d'énergie**  pour faire un effort physique. En effet, pendant une activité physique les muscles utilisent ces lipides comme  **substrats énergétiques**  permettant leur contraction ce qui  **augmente le catabolisme du cholestérol et des triglycérides** .

Des études [32] [33] ont démontré que plus un individu fait d'activités physiques, plus le bénéfice est important sur le profil lipidique, mais l'incidence significative se fait à  **partir**

**d'une dépense énergétique de 1000 kcal/semaine** ce qui représente **30 à 60 minutes d'activité physique modérée par jour** (par période de 10 minutes minimum) 7 jours sur 7.

Plus spécifiquement, l'augmentation du taux de HDL commence à être suffisante pour être bénéfique à partir de 1000 kcal/sem mais pour être **optimale**, la dépense énergétique doit être de **2000 kcal/sem** : la pratique de la **marche modérée sur 24 à 32 km/sem** augmente le taux de **HDL de 5 à 8%** et diminue le taux des **triglycérides de 10%**.

Concernant une **diminution du taux des LDL**, la dépense énergétique devra être encore plus grande : elle se fera à partir de 2000 kcal/sem et sera **optimale à partir de 3000 kcal/sem**.

Concernant les triglycérides, une personne **sédentaire** présentant un taux de triglycérides compris dans les **valeurs normales** voit ce taux **diminuer de 10%** après la mise en place d'une activité physique adéquate. Cette diminution va **jusqu'à 30%** pour une personne sédentaire présentant, avant mise en place d'une activité physique, **un taux de triglycérides supérieur aux valeurs normales**.

Plus globalement, bien qu'un niveau d'activité physique modéré apporte une amélioration du profil lipidique, **plus le niveau d'activité est élevé, plus les valeurs du profil lipidique s'améliorent**.

Enfin il est à noter que les **effets bénéfiques** sont plus en relation avec la **quantité d'activité** que son intensité. En effet, il n'y a pas de différence significative dans l'amélioration du taux de HDL entre une activité d'intensité moyenne et une activité d'intensité élevée à partir du moment où la distance parcourue est la même.

### **3.3 Les recommandations pratiques**

Au comptoir de l'officine, avant de conseiller une quelconque activité physique, il faut d'abord s'assurer de la **non contre indication** de cette dernière pour un patient donné.

Pour cela si l'individu est en **bonne santé**, ne présente pas de pathologie cardiaque ou de surpoids mais qu'il ne pratique pas d'activité physique, il peut lui être conseillé de réaliser le **test de Ruffier Dickson** qui consiste à mesurer la fréquence cardiaque au repos, immédiatement après l'effort puis après une minute de repos.

Après la mesure de ces fréquences, une formule permet de calculer l'indice de Ruffier Dickson qui donne une **idée de l'adaptation de l'individu à l'effort**. A partir de cet indice la personne peut être orientée vers telle ou telle activité qui sera plus **adaptée à son état de forme**, voir lui conseiller de faire un **bilan médical complet** plus poussé chez son généraliste par exemple.

Le bilan médical complet doit être conseillé à toute personne présentant un **antécédent de pathologie cardiaque** ou tout autre paramètre pouvant **contre indiquer la pratique d'une activité physique** afin de s'assurer que son état général lui permette la reprise progressive d'une activité physique sans risque pour sa santé.

Selon l'activité physique choisie, il est important de rappeler l'importance d'un bon **échauffement**.

Pour cela, il doit s'effectuer en **deux temps**. Tout d'abord un échauffement **général** permettant aux systèmes cardiovasculaire et respiratoire de se **préparer à l'effort** et ensuite un échauffement plus **spécifique** des muscles et des articulations qui entreront en jeu pendant l'activité.

En plus d'un bon échauffement avant l'effort, il faut rappeler l'importance de la période qui vient **juste après l'effort** et qui doit être consacrée à une **récupération active**.

Pour cela la marche après une course à pied ou du pédalage à faible résistance après un parcours en vélo et ce **pendant au moins 5 minutes** peuvent être conseillés, l'intérêt étant ici de permettre aux systèmes cardiovasculaire et respiratoire de **retrouver lentement leur état initial**.

Un autre point à aborder avec une personne désireuse de se mettre à une activité physique est l'importance de l'**hydratation**.

En effet, il faut rappeler qu'il ne faut **pas attendre d'avoir soif pour boire** durant une activité physique (la soif étant un indice assez tardif de la déshydratation). L'idéal est de boire **trois à quatre gorgées** d'eau fraîche toutes les **20 à 30 minutes** tout en prenant soin d'**éviter l'eau très froide** pouvant causer des crampes d'estomac, un retard de la vidange gastrique ou encore des diarrhées.

Selon l'activité choisie, il faut rappeler l'importance d'un **apport en glucides** via de l'eau sucrée, des pâtes de fruits, des barres de céréales ou encore des boissons hydratantes permettant l'apport de minéraux en plus du glucose. Selon les produits disponibles de la

pharmacie, un conseil des **compléments alimentaires** adaptés à la pratique choisie peut être mis en place.

Ces différents conseils à donner avant la reprise d'une activité auront pour but d'**améliorer le confort pendant et après l'effort**, ce qui sera essentiel au **maintien** de la pratique sportive donc de la **prise en charge**.

En effet, un mauvais démarrage de l'activité, en plus de pouvoir causer une **blessure**, peut se traduire par un mal être ou un dégoût de cette activité allant jusqu'à la **cessation** de cette dernière qui entraînerait une **perte rapide des bénéfices** (on constate déjà **après 15 jours** de désentraînement une **augmentation** rapide du taux des **LDL** et une **diminution** lente du taux des **HDL**). Il faut donc souligner l'**importance de la continuité** et donner toutes les astuces possibles pour avoir le plus de chances possibles que l'activité soit une **source de plaisir** pour l'individu et que sa pratique ne lui paraisse **pas une contrainte** ou une source de frustration.

Une fois la décision prise de se mettre à une activité physique et après avoir prodigué les conseils précédents, il est intéressant de pouvoir lister les **différentes activités possibles** avec le patient, et pour cela il faut l'informer que l'activité physique ne nécessite pas nécessairement la pratique d'une activité sportive.

En effet il existe quatre domaines différents dans lesquels il sera possible de pratiquer une activité physique et qui seront autant de leviers sur lesquels s'appuyer pour une prise en charge optimale.

- **Les activités professionnelles** : de nombreux métiers manuels nécessitent une activité physique suffisante pour ne pas en ajouter, cependant il faut s'assurer de l'**exécution des bons mouvements** et du **maintien des bonnes postures** afin d'éviter les désagréments tels que des tendinites ou douleurs posturales qui pourraient entraver une activité physique optimale.

Si l'activité professionnelle ne permet pas la pratique d'une activité physique, des astuces peuvent être prodiguées permettant la mise en place d'une dépense énergétique suffisante pour être bénéfique. Pour un travailleur de bureau par exemple, il existe de nombreux exercices à faire directement sur sa chaise pendant ses heures de travail. Si cela est possible, la réduction du temps de pause prévue

pour le repas, ne serait-ce que de dix minutes afin de consacrer ce temps à de la **marche**, ou encore prendre l'habitude de téléphoner debout en marchant par exemple, sont autant d'habitudes à changer pour augmenter pas à pas son activité physique. Certaines entreprises, conscientes du bienfait de l'activité physique pour le bien être des salariés et leur productivité n'hésitent pas à mettre en place des programmes au sein même de leur locaux ou à proximité afin de développer ces pratiques.

- **Les activités domestiques** : De nombreuses activités domestiques peuvent se traduire par une activité physique et peuvent être prises en compte ou conseillées selon le patient. En premier lieu le **ménage** (laver les vitres ou passer l'aspirateur l'aspirateur par exemple), le **bricolage** ou le **jardinage** mais aussi des activités qui pourraient ne pas venir à l'idée de la personne voulant se prendre en charge. Si la personne a un chien, il faut lui suggérer d'allonger les balades ou de les faire plus fréquemment.

De même pour les parents, ils peuvent se dépenser en partageant les jeux de leurs enfants en jouant au ballon ou en faisant du vélo en famille pendant le weekend ou plus simplement les accompagner à l'école à pied en semaine quand le planning le permet.

Si après discussion avec la personne, il s'avère qu'elle passe beaucoup de temps devant les écrans, il faut lui suggérer de **limiter ce temps** (que ce soit télévision, ordinateur, téléphone ou tablette) et lui faire mettre en place des **habitudes propices à une activité physique** (en prenant l'habitude de faire un peu d'exercice physique avant de se mettre sur son canapé par exemple).

- **Les transports** : Le changement d'habitude concernant les transports et les déplacements est un levier très intéressant sur lequel jouer pour conseiller une personne désireuse d'augmenter son activité physique.

Il est en effet très facile d'augmenter cette dernière avec des conseils dont la mise en place sera très simple et très accessible. Il s'agit par exemple de toujours **privilégier les escaliers** aux ascenseurs quitte à ne le faire que sur quelques étages si la hauteur est très grande, de **descendre du bus ou du métro une station avant** et de finir son trajet en marchant, d'**éviter la voiture pour des petits trajets** ou de **favoriser le vélo** pour des trajets un peu plus longs.

- **Les activités de loisir** : Ces activités seront plus générales et dépendent grandement du temps dont le patient dispose pour leur mise en place. Il s'agit donc dans un premier temps de **définir ce temps**, mais aussi et surtout de lui faire prendre conscience de la notion de **plaisir** qu'il doit éprouver lors de cette activité afin de la rendre **agréable** et plus facilement **reconductible**. L'utilisation d'un vélo d'appartement à faire devant la télévision, ou commencer un programme de gymnastique ou d'activité physique sur internet ou en DVD pour les plus casaniers peut également être conseillé. Selon les goûts de la personne il faudra l'aiguiller vers la randonnée, la natation ou les ballades en vélos par exemple.

Si une personne ne se sent pas capable de faire une activité physique de part son âge, son état de santé ou sa corpulence, il faut lui faire prendre conscience qu'elle peut commencer par faire d'abord son possible, aussi limité soit il, ne serait ce que pendant dix minutes par jour au début en lui rappelant que **la moindre dépense énergétique en plus de celle habituelle sera bénéfique**. Puis, une fois la routine installée et la sensation de plaisir et de bien-être allant en grandissant, elle pourra **augmenter progressivement la durée et ou l'intensité** de l'activité mais toujours en restant dans la limite de ce dont le corps est capable sans arriver jusqu'à la douleur ou la frustration. Il est en effet important de commencer à un niveau de base raisonnable permettant d'éventuels progrès ultérieurs plutôt que d'avoir un niveau d'attente trop élevé et difficilement tenable.

Enfin Il faut rappeler au patient plusieurs conseils et mises en garde afin d'éviter tout problème survenant pendant une activité physique :

- Signaler à son médecin toute **douleur dans la poitrine, palpitation cardiaque, essoufflement anormal ou malaise** pendant ou juste après l'effort.
- Comme noté précédemment, respecter un **bon échauffement** avant, une **hydratation** optimale pendant et une période de **récupération** adaptée après la séance.
- Éviter les efforts pendant des températures extrêmes, pendant les pics de pollution ou pendant un épisode infectieux provoquant fièvres et courbatures.
- **Ne pas fumer.**

En résumé, il est important de se tenir à des **objectifs réalistes**, en commençant par de petits objectifs à **augmenter progressivement**. Il faut penser à **tirer profit de tous les éléments** du quotidien pouvant être bénéfique et rappeler que le meilleur moyen de s'activer physiquement c'est d'y prendre du **plaisir**. Enfin la citation " la motivation vous fait débiter l'habitude vous fait continuer " peut être rappelée pour bien faire comprendre que la décision de la mise en place de la pratique d'une activité physique ne représente que le **début d'un processus** qui devra se **poursuivre dans le temps** pour en tirer des bénéfices à long terme pour la santé.

## D. Traitement médicamenteux

### **1. Les statines [20] [21]**

Malgré la méfiance du grand public à leur égard découlant des **nombreuses polémiques** dont elles font l'objet depuis plusieurs années, les statines restent des **armes majeures** de l'arsenal thérapeutique dans la lutte contre les hypercholestérolémies et sont donc encore très largement délivrées dans les officines. De part les polémiques les entourant et le nombre considérable de patients étant traités par cette classe thérapeutique, le pharmacien d'officine doit souvent faire face à des **interrogations** de la part de ces derniers. Il est donc nécessaire d'avoir de **bonnes connaissances** des statines afin de répondre au mieux aux **préoccupations** de certains de ces patients.

#### **1.1 Les patients à risque**

Certains patients peuvent se présenter à la pharmacie avec une prescription de statine tout en présentant des **facteurs de risque à une intolérance** vis à vis de la molécule ou du moins à une augmentation des effets secondaires:

- Patients présentant différentes comorbidités comme une **insuffisance rénale** ou **hépatique**.
- Patient ayant déjà déclaré une **intolérance à une statine**.
- Patient présentant des **troubles musculaires** ou atteint de **myopathie**.
- Patient présentant des taux d'**enzymes hépatiques** au moins trois fois supérieurs à la normale
- Patient âgé de **plus de 75 ans**.
- Femme **enceinte** ou **allaitante**.

Si ces patients viennent à la pharmacie avec une ordonnance pour une statine, il faut s'assurer que le **rapport bénéfique/risque** a bien été établi par le prescripteur en ayant connaissance des ces différents facteurs de risques d'intolérance présents chez le patient.

## **1.2 Interactions**

Les interactions médicamenteuses ayant lieu entre une statine et une autre molécule peuvent avoir **deux origines**.

La première et la plus connue est l'**origine hépatique**. En effet, les statines présentent un effet **inhibiteur** de certains **cytochromes** métabolisant notamment des molécules médicamenteuses. Cette inhibition conduira donc à une **modification des concentrations** des métabolismes des médicaments, aboutissant soit à **une réduction de leur efficacité**, soit à une **augmentation de leurs effets secondaires**.

La deuxième origine des interactions pouvant avoir lieu entre les statines et certains autres médicaments se retrouve au **niveau intestinal** où les statines auront tendance à **inhiber un transporteur** permettant d'excréter certains médicaments dans la lumière intestinale, ce qui aura pour conséquence d'**augmenter grandement leur biodisponibilité**, donc le risque de survenue d'effets secondaires.

L'importance des effets d'une interaction entre une statine et un autre principe actif pourra varier en fonction de la statine, mais globalement, des précautions d'emploi devront être prises avec les **dérivés imidazolés**, les **macrolides**, les **AVK**, la **ciclosporine**, le **vérapamil**, le **diltiazem** et les **inhibiteurs de protéases**.

Chez un patient de l'officine traité par statine, toute prescription d'une molécule parmi la liste précédemment citée devra faire l'objet d'une **attention particulière** par exemple en ayant une discussion avec l'auteur de la prescription.

## **1.3 Jus de pamplemousse [34] [35]**

De **nombreuses informations** circulent, parfois à juste titre, au sein du grand public concernant le jus de pamplemousse et ses potentiels effets sur certains traitements médicamenteux.

Au comptoir, ces remarques peuvent être retrouvées concernant ce sujet, et en particuliers chez les patients traités par une statine, c'est pourquoi une **mise au point** semble judicieuse.

Il faut d'abord rappeler que si interaction il y a, il s'agit plus d'une potentielle **hausse des effets indésirables** (en particuliers pour les médicaments à **faible marge thérapeutique**) que d'une diminution de l'efficacité du traitement.

En pratique, certains composés présents dans le pamplemousse **inhibent le cytochrome** métabolisant les statines (en particuliers la **simvastatine** et l'**atorvastatine**) en composés pouvant être **excrétés** dans la lumière intestinale.

Ne pouvant plus être **métabolisés** pour être **éliminés**, les composés actifs vont se retrouver à des doses telles que la **survenue d'effets secondaires** pourra avoir lieu plus facilement qu'à la normale.

L'effet inhibiteur **maximal** est atteint simplement **quatre heures après l'ingestion** d'un verre de jus de pamplemousse. La **simvastatine** (statine la plus susceptible d'interagir avec le pamplemousse) peut alors voir sa biodisponibilité augmenter jusqu'à **un facteur 15**.

Il est à noter que les composés mis en cause dans cette interaction sont particulièrement présents dans la **peau du fruit**. Ainsi, une consommation de **jus frais** pressé directement à base du fruit frais comportera **moins de risque** qu'une consommation de **jus industriel** où le fruit est pressé entièrement avec sa peau.

#### **1.4 Les effets secondaires**

##### **- Musculaires :**

Ils se caractérisent par des désordres musculaires dont la gravité peut varier de la **simple myalgie** (se manifestant par des crampes ou des douleurs musculaires), une **myosite**, plus invalidante (due à une inflammation des tissus) voir une **rhabdomyolyse** avec un risque d'**insuffisance rénale**.

Le diagnostic de ces désordres musculaires se fait par un **examen clinique** et un **dosage des CPK**, en particuliers les CPK MM, qui sont des marqueurs donnant une bonne indication du niveau de lyse musculaire.

Ces troubles musculaires se retrouvent chez **7 à 25%** des patients traités par statine selon les études [36] [37], et leur apparition peut être favorisée par **différents facteurs** comme une **masse musculaire réduite** ou la prise concomitante de substances pouvant être toxiques sur les tissus musculaires comme l'**alcool** ou **certaines médicaments** (la **colchicine** par exemple). Enfin les troubles musculaires des statines étant **dose-dépendants**, l'association de **médicaments inhibiteurs des cytochromes P450**

(donc inhibiteurs du métabolisme des statines) est également un **facteur de risque** pouvant favoriser l'apparition de désordres musculaires.

- **Hépatiques :**

Les effets secondaires hépatiques se manifestent fréquemment par une augmentation asymptomatique des **transaminases** dont les causes sont mal connues mais pour lesquelles un effet pharmacologique **commun à tous les hypolipémiants** plus qu'un effet propre aux statines est suggéré [38].

Quelque soit sa cause, cette élévation est bien documentée et **fréquente à l'instauration** d'un traitement par statine mais **régresse en quelques semaines** ce qui explique l'importance de la surveillance des transaminases au **début d'un traitement** ou après un **augmentation de la dose** de la statines prescrite (on arrêtera le traitement qu'à partir d'un taux de transaminases **supérieur à trois fois la normale**) mais que la fréquence de surveillance peut diminuer après un retour à la normale.

- **Nerveux :**

La possibilité d'effets délétères sur le **système nerveux périphérique** est évoquée depuis plusieurs années [36] et peut s'expliquer par le fait que l'inhibition de l'HMG CoA réductase altère **la gaine de myéline** et perturbe le **métabolisme énergétique des mitochondries**.

En pratique, le **risque est considéré comme négligeable**, et les rares cas de polyneuropathies et d'arthralgies qui ont été rapportées ont vu leurs symptômes s'améliorer à l'arrêt du traitement.

Il est donc conseillé, en cas d'apparition de ces troubles, de discuter de l'indication en fonction du **rapport bénéfice/risque**.

- **Gastro-intestinaux :**

Des troubles gastro-intestinaux peuvent apparaître de **manière transitoire et bénigne** en raison de la prise de statine.

S'y retrouve par exemple des **nausées**, de la **constipation**, des **douleurs abdominales** ou encore des **dyspepsies** qui, dans tous les cas resteront **transitoires** et nécessitent

simplement une prise en charge au comptoir, à l'aide de **règles diététiques** voir des médicaments conseils et ne doivent **pas faire arrêter le traitement** par la statine.

Un cas particulier d'effet secondaire gastrique peut aller jusqu'à l'arrêt de la statine. Il s'agit du risque d'ulcère lorsque la **statine interagit avec un AVK** par exemple et qui lors de son apparition, nécessite au moins une **rediscussion de la balance bénéfice risque**, voir un changement de la stratégie thérapeutique de la dyslipidémie.

### **1.5 Surveillance**

Le dosage systématique des CPK chez les patients sous statines n'est **pas recommandé**. Il peut en revanche se faire chez des patients présentant un risque accru de complications musculaires comme des **antécédents personnels** d'intolérance à une statine ou une maladie musculaire, un **traitement simultané augmentant le risque** de myopathie ou encore lorsque les **symptômes musculaires sont déjà présents** ou apparaissent suite à l'introduction d'une statine chez un patient.

Un dosage des transaminases hépatiques **ALAT et ASAT** est effectué **avant un traitement** par statine et doit être **reconduit** dès l'apparition de **signes cliniques d'hépatotoxicité** (douleurs abdominales, ictère de la peau, urines sombres).

Afin d'éviter l'arrêt inutile des statines, le patient doit faire **le bilan des symptômes musculaires actuels et passés** avant sa prise en charge médicamenteuse.

Si des symptômes **musculaires sévères** apparaissent lors du traitement, il faut cesser immédiatement la statine puis chercher la **cause exacte de ces douleurs**.

Si des symptômes **musculaires légers ou modérés** apparaissent, il faut commencer par arrêter la statine pour que la cause des douleurs puisse être établie. Si les symptômes disparaissent, une **dose plus faible** de la même molécule est alors utilisée pour établir le lien entre les douleurs et la prise de cette statine. Une fois ce lien établi, la molécule originale est stoppée pour traiter le patient avec une **autre statine** à faible dose qu'on **augmente petit à petit** en fonction de la tolérance.

Si les symptômes musculaires ne s'améliorent pas au bout de deux mois sans traitement et qu'ils s'avèrent être liés à une autre cause, le traitement par la statine d'origine peut être repris à dose initiale.

## **1.6 Controverse**

De nombreuses voix se sont élevées depuis quelques années, y compris dans le milieu médical, afin de contester l'utilité des statines et avancent plusieurs arguments pour étayer cet avis.

Certains dénoncent un **conflit d'intérêt** entre les experts émettant un avis favorable à l'utilisation des statines et l'industrie pharmaceutique, d'autres vont jusqu'à **nier l'utilité des statines**, non pas en niant le fait qu'elles abaissent le cholestérol mais en avançant qu'une baisse du cholestérol n'aurait pas d'impact sur les maladies cardiovasculaires

Ces polémiques n'ont cessé d'enfler à mesure de **diffusion de reportages controversés** présentant des théories complotistes dénonçant des intérêts pour les laboratoires (bien qu'une grande partie des statines soient passées dans le domaine public donc généricables).

Même si de nombreuses associations dénoncent les **biais** présents dans ces reportages, une certaine **méfiance** est apparue chez une partie des patients (méfiance transmise par des acteurs qui, bien que dénués de quelconque expertise dans ce domaine, continuent de véhiculer leurs avis polémiques).

Pour toutes ces raisons, il faut prendre soin de rappeler au patient septique que la prescription de statine reste **absolument justifiée** en prévention secondaire ou en prévention primaire chez les patients à haut risque de maladie cardio-vasculaire et ayant un taux anormalement élevé de cholestérol.

## **1.7 Conseils au comptoir**

Depuis leur mise sur le marché à la fin des années 80 en France, les statines font partie des **classes thérapeutiques les plus prescrites** et donc les plus délivrées en pharmacie de ville, et ce même après la controverse les ayant frappé.

Au comptoir, des patients **renouvelant leur traitement** mais aussi des patients **nouvellement pris en charge** par cette classe thérapeutique sont nombreux et bien qu'il soit toujours utile de rappeler le bon usage de cette classe aux patients étant traités depuis longtemps par cette dernière, il faudra être particulièrement attentif et bien prendre son temps avec les nouveaux patients afin de délivrer un **conseil optimal** pour la **prise en charge des effets secondaires** et une **observance optimale**.

En effet de nombreux effets secondaires, certes **souvent bénins**, apparaissent lors de la mise en place d'un traitement par statine et **peuvent aboutir à l'arrêt du traitement du seul chef du patient** et sans consultation médicale préalable. Or cet arrêt conduit à une augmentation de la mortalité de 45% et une augmentation du risque cardio-vasculaire de 15% [39].

Il faudra donc prendre soin de mettre en garde le patient au sujet des **effets secondaires les plus courants** retrouvés après l'introduction d'un traitement par statine, à savoir en particuliers les **troubles digestifs**, la **fatigue** et les **douleurs musculaires**.

Il faudra également le **rassurer** en l'informant que ces effets sont **transitoires**, disparaissent dans une majorité des cas en **quelques semaines** et que s'ils deviennent trop handicapants, ils peuvent être **pris en charge** aisément que ce soit par des **mesures hygiéno diététiques** adaptées en fonction des besoins et des habitudes et/ou des **médicaments conseils** lorsque cela est nécessaire en s'assurant de leur **innocuité** vis à vis du patient et de ses éventuels autres traitements.

Concernant plus spécifiquement les effets **secondaires musculaires**, de nombreux conseils, qu'ils soient de l'ordre hygiéno-diététique ou de l'ordre médicamenteux, pourront être proposés aux patients se présentant au comptoir et chez lesquels il a été remarqué que les statines ont provoqués des troubles musculaires.

Dans un premier temps et si l'état général du patient le permet, l'**exercice physique adapté à son profil** peut être conseillé. En effet, cela aura pour effet non seulement d'**améliorer son profil lipidique**, mais également de **diminuer les effets secondaires musculaires** qui seront d'autant plus importants que la masse musculaire est faible.

Plus généralement, il faut rappeler qu'une **bonne hydratation** et éventuellement un simple **massage** de la zone douloureuse peuvent sensiblement améliorer les symptômes.

Les **médicaments conseils** pouvant améliorer l'état du patient souffrant de troubles musculaires dus à la prise d'une statine sont **nombreux** mais il est préférable de les conseiller **après une discussion** permettant de connaître les **habitudes médicamenteuses** du patient afin d'éviter des effets indésirables ou des interactions avec d'autres spécialités.

S'y retrouvent par exemple des **patchs chauffants**, des **anti-inflammatoires** que ce soit par voie locale (patchs, crèmes) ou orale (aspirine, ibuprofène), le **paracétamol**, des **huiles**

**essentiels** (menthe poivrée, gaulthérie), des **huiles végétales** (d'arnica qui aura l'avantage de favoriser le massage) ou encore des **crèmes camphrées**.

Une **supplémentation en magnésium** peut être conseillée notamment lorsque la prise de sang pour le contrôle du bilan lipidique révèle également un **faible taux de magnésium pouvant entraîner crampes et douleurs musculaires** qui peuvent se cumuler avec celles causées par les statines. La consultation du bilan biologique peut être l'occasion de rappeler au patient l'importance de ce dernier que ce soit pour **vérifier les bénéfices** sur le profil lipidique mais aussi pour **déceler des effets secondaires**.

Malgré l'éventuelle délivrance de médicaments conseils, il faut mettre le patient en garde contre toute **automédication** en rappelant que les statines présentent de **nombreuses interactions**, ce qui donne l'occasion de parler du **jus de pamplemousse** et de déconseiller sa consommation.

Enfin **privilégier la prise de statine le soir** peut être conseillé, en expliquant que l'enzyme bloquée par la statine est plus active la nuit lorsque le cholestérol alimentaire est moins présent, ce qui rend le **traitement plus efficace** [40].

## **2. Les fibrates [20] [22]**

Souvent utilisés en seconde intention après les statines de par leur efficacité moindre sur la baisse de LDL-c et le risque cardiovasculaire, les fibrates n'en sont pas moins une classe très courante en pharmacie d'officine. En effet leur intérêt réside majoritairement sur leur efficacité à mieux **diminuer les triglycérides** et **augmenter les HDL** que les statines. Ils se retrouvent donc très régulièrement prescrits en cas d'**hypertriglycéridémie pure** ou, dans une moindre mesure, dans des cas de **dyslipidémie mixtes**, voire d'**hypercholestérolémie** lorsque l'utilisation d'une statine apparaît comme trop risquée.

### **2.1 Personnes à risques**

Certains patients peuvent se présenter à la pharmacie avec une prescription de fibrate tout en présentant des facteurs de risque à une **intolérance** vis à vis de la molécule ou du moins à une **augmentation des effets secondaires**:

- Patients présentant différentes comorbidités comme une **insuffisance rénale ou hépatique**.
- Patient ayant déjà déclaré une **intolérance à un fibrate**.
- Patient déjà traité par un **autre hypolipémiant**.

Dans tous les cas et face à cette situation, le pharmacien pourra prendre soin d'**interroger** le patient pour savoir si ces risques ont été **évoqués et pris en compte** par le médecin lors de la **prescription**. Si ce n'est pas le cas, il faudra s'assurer auprès du prescripteur que ces risques ont été intégrés lors du choix du traitement.

## **2.2 Interactions**

Bien que les fibrates ne présentent **pas d'interactions absolument contre-indiquées** hormis l'association de deux fibrates entre eux, le pharmacien d'officine doit se montrer vigilant quant à la prescription d'autres molécules pouvant avoir un **effet néfaste** si prises conjointement avec un fibrate.

L'**association fibrate/statine** même si elle n'est pas contre-indiquée peut avoir lieu dans des cas très précis et doit être **étroitement surveillée**. Il faut donc s'assurer que les mesures nécessaires ont été prises afin de garantir l'innocuité et la surveillance de cette interaction potentielle.

Les fibrates pouvant **potentialiser l'effet anticoagulant des AVK**, leur association ne peut se faire qu'avec une **surveillance accrue de l'INR** afin de ne pas risquer d'accident hémorragique.

Enfin les fibrates ayant des **propriétés hypoglycémiantes**, il faut rappeler aux patients diabétiques de **surveiller plus étroitement leur glycémie** lors de l'instauration d'un traitement par un fibrate.

## **2.3 Effet indésirables**

En pratique à l'officine, les principaux effets secondaires dont souffrent les patients débutant un traitement par fibrates sont d'ordre digestif et en particulier de la **constipation** et/ou des **ballonnements**.

Il peut alors leur conseiller dans un premier temps des **conseils diététiques** afin d'y remédier.

Pour lutter contre la **constipation** il faut prendre soin de rappeler l'**importance d'une bonne hydratation**, d'augmenter l'**apport de fibres** (fruits et légumes, céréales complètes), et de diminuer l'**apport de céréales et de matières grasses raffinées** (ce qui permet de plus d'améliorer le profil lipidique).

Concernant les **ballonnements**, le conseil peut être d'informer le patient sur le fait de privilégier les **viandes maigres**, les **œufs durs** ou les **poissons**, et de limiter l'apport en matières grasses mais aussi des aliments riches en fibres pendant un court laps de temps.

Si les conseils diététiques ne suffisent pas à réduire suffisamment ces effets secondaires, des **laxatifs doux** peuvent être conseillés (osmotiques ou de lest) pour traiter la constipation et du **charbon actif** et/ou un **probiotique** adapté pour traiter les ballonnements.

## **2.4 Surveillance**

Il est ici important de rappeler au patient l'**importance du suivi biologique**.

En effet, il faut tout d'abord s'assurer de la bonne modification de la **valeur du paramètre que l'on cherche à améliorer** et, si besoin est, **ajuster le dosage** du fibrate prescrit.

D'autre part, le dosage des transaminases permet de s'assurer de l'**innocuité** du fibrate sur le **plan hépatique** en particuliers lors de l'**instauration du traitement**.

Enfin, chez les patients sous AVK, la **potentielle interaction entre fibrates et AVK** peut être rappelée au patient, et donc de la nécessité de **surveiller plus étroitement son INR** lors de son début de traitement par fibrates.

## **2.5 Conseils au comptoir**

En pratique au comptoir, il faut essayer de coupler ces différents paramètres en fonction du profil du patient se présentant avec une ordonnance de fibrates (notamment son **âge**, ses **éventuels traitements** et son **état général**).

On sera particulièrement attentif lors d'une première délivrance de fibrate à l'**état des connaissances du patient** vis-à-vis de cette classe thérapeutique.

On peut tout d'abord prendre soin de lui rappeler à quoi ils servent et pourquoi il est important de converser un **suivi biologique régulier**, même après plusieurs années de traitement et une bonne tolérance.

Concernant la tolérance, il faut s'assurer que le fibrate prescrit n'engendre par trop d'effets indésirables, et si c'est le cas, essayer de les prendre en charge dans un premier temps avec des **conseils hygiéno-diététiques**, puis grâce à des **médicaments conseils adaptés**. En effet, comme pour tous les médicaments, une **mauvaise tolérance peut engendrer une mauvaise observance**, en particulier avec une classe comme les fibrates pour lesquels les **bienfaits ne sont pas directement ressentis par le patient**.

Enfin, le fibrate **doit être pris pendant un repas** pour limiter les effets indésirables digestifs et les différents **conseils hygiéno-diététiques** pouvant être mis en place en cas de dyslipidémies peuvent être rappelées au patient s'il n'en a pas déjà été informé.

### **3. L'ézétimibe [20] [23]**

Initialement moins prescrits que les statines ou les fibrates, l'ézétimibe, seul représentant de la classe des inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol, se retrouve néanmoins **fréquemment délivré en officine**, notamment chez les patients présentant une **hypercholestérolémie primaire** ou un **dyslipidémie mixte** pour lesquels les statines se retrouvent contre indiquées, mal tolérées ou insuffisamment efficaces.

#### **3.1 Patients à risque**

L'ézétimibe étant un médicament dans l'ensemble **bien toléré**, il est rare de tomber en pratique officinale sur un patient présentant un risque à prendre cette molécule. Il faut simplement être vigilant face à un patient en **insuffisance hépatique** modérée ou sévère ainsi qu'à une **femme enceinte ou allaitante**.

#### **3.2 Interactions**

Cette classe pharmaceutique a l'avantage de ne présenter que **peu d'interactions**, mais deux d'entre elles concernent d'autres médicaments couramment prescrits en cas de dyslipidémie. C'est le cas des **fibrates** et de la **cholestyramine** pour lesquels il faut s'assurer que le patient n'ait pas d'autres prescriptions les mentionnant.

Comme pour les fibrates, l'ézétimibe peut **modifier l'absorption d'AVK**. Il faut donc rappeler au patient l'importance du **suivi par l'INR**, en particulier lors de l'instauration.

Enfin de manière plus anecdotique il faut savoir que l'ézétimibe peut interagir avec la **ciclosporine**.

### **3.3 Effet indésirables**

De la même manière que l'ézétimibe ne présente que peu d'interactions, il est également bien toléré et ses **effets secondaires** sont dans la plupart des cas **bénins**.

Il faut tout de même savoir que cette classe peut provoquer notamment des **maux de tête**, des sensations de **fourmillements** ainsi que des **troubles digestifs** afin de pouvoir conseiller le patient lors de leur éventuelle apparition pendant l'instauration du traitement.

On orientera ainsi le patient vers des spécialités à base de **paracétamol** et/ou d'**ibuprofène** en association avec de la caféine par voie orale et de l'huile essentielle de **menthe poivrée** en cas de céphalées.

Concernant les fourmillements il faut conseiller d'**étirer la zone concernée** et y appliquer du **froid**.

Enfin les conseils concernant une mauvaise tolérance digestive se feront en fonction du trouble (**constipation, diarrhées** ou **nausées**) et doivent s'orienter dans un premier temps plutôt vers des **règles hygiéno-diététiques** que des **spécialités** (qui pourront être envisagées en cas d'échec conseils précédemment donnés).

### **3.4 Surveillance**

Comme pour les autres classes de médicaments prescrits pour les dyslipidémie, il est important de rappeler au patient que son **suivi biologique régulier** (ici en particulier, le profil lipidique) est le seul moyen de se rendre compte de l'**efficacité de son traitement**.

De plus, de la même manière qu'avec un fibraté, il faut prendre soin d'expliquer au **patient sous AVK** l'importance de la **surveillance accrue de l'INR** lors de l'instauration du traitement en raison de la potentielle interaction avec l'ézétimibe.

### **3.5 Conseils au comptoir**

Il faut noter que pour le moment, les études [41] faites sur l'ézétimibe seul n'ont pas démontré une réduction du risque cardio-vasculaire significatif mais simplement **une amélioration du profil lipidique**. La réduction du risque cardio-vasculaire à par contre été démontrée lorsque l'**ézétimibe est associé à une statine** (la réduction est alors plus importante qu'avec une statine seule)..

On peut expliquer cela simplement au patient en expliquant que l'ézétimibe, en diminuant l'absorption du cholestérol, **augmente indirectement sa synthèse au niveau hépatique** mais que cette augmentation peut être **limitée grâce à l'association de la statine**.

En pratique, c'est pour cette raison que l'ézétimibe est **peu prescrit seul** (seulement dans des cas d'intolérance ou de contre indication aux statines ou aux fibrates) et que la plupart des spécialités contenant de l'ézétimibe **l'associent à une statine**.

Ainsi au comptoir, les conseils que le pharmacien peut donner **rejoignent ceux concernant les statines seules**. En effet, elles présentent une **moins bonne tolérance que l'ézétimibe**. Ainsi, la survenue d'un effet secondaire suite à la prise d'une spécialité associant ézétimibe et statine est dans la **majeure partie des cas dû à la statine**.

## **4. La cholestyramine [20] [24]**

Cette molécule (seule représentante de la classe des **résines échangeuses d'ions**), ne se retrouve plus que rarement dans les officines de ville. En effet la cholestyramine ne présente que deux indications (**hypercholestérolémie essentielle** et **prurits des cholestases**), et dans les deux cas elle arrive en traitement de seconde intention, notamment en raison d'une **efficacité moindre** [42], d'interactions potentielles plus nombreuses ainsi que d'une galénique et une posologie plus contraignante.

### **4.1 Patients à risque**

Comme la plupart des molécules utilisées dans le traitement des dyslipidémies, il faudra être vigilant lors de la délivrance de ce produit à des patients souffrant d'**insuffisance hépatique**.

Plus spécifiquement, la spécialité sera contre-indiquée aux patients souffrant de **phénylcétonurie** en raison de la présence d'**aspartame** et des précautions d'emplois seront à prendre vis-à-vis de patients souffrant de **constipation chronique** car la spécialité peut exacerber ce trouble.

### **4.2 Interactions**

De par son mécanisme d'action, la cholestyramine peut interagir avec de **nombreux principes actifs**, la plupart du temps en **augmentant leur élimination** donc en **diminuant leur concentration sérique**.

De plus, il faut garder à l'esprit que la cholestyramine présente une association déconseillée avec les acides biliaires notamment l'**acide ursodésoxycholique** pouvant être prescrit en cas de pathologie biliaire.

Enfin il faut être précautionneux avec les principes actifs présentant une fenêtre thérapeutique très étroite, du type **AVK, hormones thyroïdiennes** ou **digitaliques**.

### **4.3 Effets indésirables**

Outre les réactions d'hypersensibilité, possibles pour chaque molécule, la cholestyramine présente surtout des **effets indésirables digestifs**, et est en particulier souvent responsable de **constipation**.

Il faut donc garder ce paramètre en tête lors de la délivrance, surtout à des personnes souffrant déjà de constipation afin de leur rappeler les **règles hygiéno-diététiques** pouvant être mises en place pour prévenir ou traiter une constipation légère à modérée, puis leur conseiller des **laxatifs adaptés** si les précédents conseils n'ont pas suffi.

### **4.4 Surveillance**

Comme pour les autres molécules, le dosage biologique sera indispensable non seulement pour vérifier les **bienfaits du traitement** sur le ou les paramètres à corriger (ici en particuliers, le cholestérol), mais aussi pour s'assurer de la **bonne tolérance hépatique** du produit.

De plus, la cholestyramine pouvant interagir avec certains médicaments, il faut être vigilant vis-à-vis de l'**INR** (en cas d'association avec un AVK) ou de la **TSH** (en cas d'association avec des hormones thyroïdiennes).

Enfin et de manière plus anecdotique, le taux de **vitamine D** peut être surveillé chez les personnes à risque d'ostéoporose car la cholestyramine peut **modifier l'absorption des vitamines liposolubles**.

### **4.5 Conseils au comptoir**

La cholestyramine étant une molécule pouvant présenter de nombreuses interactions non pas au niveau hépatique mais intestinal, il sera bon de **conseiller de décaler sa prise par rapport à d'autres traitements** éventuels.

La galénique étant particulière et peu pratique (sachets de poudre à prendre en général trois fois par jour), il peut être judicieux de conseiller aux patients, s'ils ont le temps, de verser la poudre dans un verre d'eau puis d'attendre quelques minutes avant de mélanger la préparation jusqu'à obtenir un liquide homogène. Pour des raisons pratiques, le pharmacien

peut aussi rappeler au patient que ce mélange peut se faire la veille pour le lendemain s'il est conservé au réfrigérateur.

## 5. Autres

Concernant les **acides gras** présents dans certaines spécialités (exemple : OMACOR \*), les conseils doivent surtout être d'ordre **hygiéno-diététique**. En effet, ils sont en général bien tolérés et bien que l'on puisse voir certaines personnes se plaindre de désordres digestifs, ces derniers pourront facilement être pris en charge et ne plus provoquer de désagréments aboutissant à une diminution de l'observance. Le rappel des règles hygiéno-diététiques est également important lors de la délivrance de ces produits car cette classe étant en vente libre, il peut s'agir d'automédication de personnes pensant que la prise de ces spécialités suffit à compenser leur désordre alimentaire.

Concernant les **anti PCSK9**, les patients seront en général plus informés sur leur pathologie et leur traitement que ceux prenant des acides gras. Le pharmacien peut tout de même penser à conseiller au patient d'**alterner entre différents sites d'injection** (l'abdomen, le haut du bras et le haut de la cuisse) et de laisser la cartouche pré-remplie se réchauffer à température ambiante quelques dizaines de minutes avant l'injection pour une question de confort. Il faut également rassurer le patient s'il oublie de mettre son médicament au réfrigérateur (le REPATHA\* jusqu'à 25°C pendant un mois).

Il faut être particulièrement vigilant quant à l'apparition d'effets indésirables. En effet, cette classe étant récente, la tolérance à long terme est encore aujourd'hui étudiée (notamment l'impact de la diminution drastique du LDL sanguin sur la mémoire par exemple). Les effets indésirables rapportés par les patients au comptoir seront alors faire remonter à l'ANSM ou encore à un centre régional de pharmacovigilance.

## E. Les produits conseils

Comme dans de nombreuses autres pathologies, les produits conseils ayant pour but de lutter contre les dyslipidémie, et en particulier ceux visant à faire baisser le taux de cholestérol se multiplient en officine. Ainsi, c'est aujourd'hui plusieurs dizaines de spécialités (voir centaines, si toutes celles disponibles en vente sur internet sont prises en compte) qui peuvent se retrouver sur le comptoir d'une officine. Il faut donc être en mesure de connaître ces derniers afin de pouvoir répondre aux questions des patients et pouvoir les aiguiller vers les conseils les plus adaptés à leur cas particuliers.

## 1. Levure de riz rouge [43]

Traditionnellement utilisée en médecine chinoise pour **améliorer la digestion et la circulation sanguine**, la levure de riz rouge (champignon microscopique de couleur rouge cultivé sur du riz cuit) est aujourd'hui également utilisée dans la médecine occidentale pour ses **propriétés hypocholestérolémiantes** dans de nombreux compléments alimentaires vendus en officine.

Ses propriétés viennent de composés naturellement présents dans la levure de riz rouge, les monacolines et en particuliers la **monacoline K** (ou **lovastatine**) qui est une statine commercialisée dans certains pays.

La présence de cette statine dans la levure de riz rouge explique son **action hypocholestérolémiante**, mais également ses **effets indésirables**. En effet s'y retrouve les mêmes que ceux présents chez les statines à savoir des **désordres digestifs**, mais aussi et surtout des **myasthénies** et un **risque de rhabdomyolyse**.

En pratique, c'est le premier point qu'il faudra rappeler au patient désireux de faire baisser son cholestérol autrement qu'avec une spécialité prescrite et remboursée : ce n'est pas parce que la levure de riz rouge se retrouve dans des compléments alimentaires disponibles sur internet ou en vente libre dans les magasins bio qu'elle ne présente pas d'**effets secondaires**.

Lors de sa délivrance il faut donc s'assurer que le patient ne prend **pas déjà de statine** et qu'il n'a pas arrêté son traitement à base de statines en raison d'**effet indésirable** ou d'une intolérance à ces dernières. En effet, si tel est le cas, il y a de grandes chances pour que le trouble subi suite à la prise de statine apparaisse également après la prise de la levure de riz rouge.

Comme pour une statine classique, en plus de mettre en garde des effets secondaires, il faut prévenir d'éventuelles **interactions médicamenteuses** (médicaments agissant sur le métabolisme lipidique ou le métabolisme des statines) ou **alimentaire** (jus de pamplemousse) pouvant avoir lieu avec la levure de riz rouge.

Outre ses effets secondaires, la levure de riz rouge a été pointée du doigt en raison de la **variabilité de ses taux en monacoline**. En effet, bien que les distributeurs de spécialités à base de levure de riz rouge peuvent facilement standardiser le dosage en levure de riz rouge, le dosage en substance active (la monacoline K) n'est **pas forcément corrélée à la quantité de produit**.

Ainsi, pour une même quantité de levure de riz rouge, le taux de monacoline K peut **varier d'un facteur dix** en fonction de nombreux paramètres tels que la **souche de champignon** utilisée, les conditions de culture (**température, taux d'humidité**) ou encore sa dégradation ultérieure. Il en résulte qu'à la **variabilité individuelle** inhérente à la prise d'un produit pharmaceutique s'ajoute pour ce produit une **grande variabilité de taux de substance active** pouvant diminuer l'efficacité ou augmenter les effets secondaires.

Enfin, en plus de la variabilité de concentration de sa substance active, la levure de riz rouge peut également présenter une **variabilité du taux d'une substance toxique** (la citrinine) potentiellement néfaste pour le rein notamment.

### Cas du Coenzyme Q10 :

Le coenzyme Q10, également appelé **ubiquinone**, est une molécule semblable à une **vitamine liposoluble** jouant un rôle **antioxydant** et nécessaire à la production d'énergie au niveau mitochondrial. Elle est **synthétisée naturellement** dans l'organisme mais est également **apportée par l'alimentation**.

On le retrouve très souvent associé à la levure de riz rouge dans les compléments alimentaires car les statines en diminuant l'activité de l'HMG CoA reductase diminuent également la **production endogène de l'ubiquinone** [44].

L'ubiquinone intervenant dans de **nombreux processus chimiques** de l'organisme, la question s'est posée de savoir si son apport exogène pouvait diminuer l'apparition ou la fréquence d'apparition des troubles liés à la prise de statines (notamment les myalgies).

Bien que certaines études [45] aient démontré par le passé l'utilité de la supplémentation en CoQ10 pour lutter contre les effets indésirables musculaires provoqués par les statines, la plupart de celles s'étant penchées sur la question récemment arrivent à la conclusion que **l'apport de CoQ10 chez les patients traités par une statine ne semble pas diminuer significativement la fréquence des troubles musculaires**.

## **2. Phytostérols [31]**

Les phytostérols sont des **stérols naturellement présents dans les végétaux** (en particuliers les oléagineux), dont la **structure proche de celle du cholestérol** explique son mécanisme d'action.

En effet, leur absorption provoque une **compétition entre ces composés et le cholestérol** au niveau des récepteurs intestinaux qui, si les phytostérols sont consommés en assez

grande quantité (**1 à 3 grammes par jour**) peut **diminuer l'absorption de cholestérol**. Des études [46] ayant montré que cette diminution aboutit à une baisse des taux de LDLc, de nombreux produits enrichis en phytostérols sont alors apparus que ce soit en pharmacie (sous forme de **compléments alimentaires**), mais aussi de manière plus globale en grande surface sous la forme d'**huiles**, de **margarines** ou encore de **yaourts**.

Quelque soit le type du produit contenant des phytostérols consommé par un patient désireux de faire diminuer son taux de cholestérol, il faut lui rappeler que bien que cette diminution pourrait avoir lieu, il n'a **pas été démontré qu'une supplémentation en phytostérols diminue le risque d'apparition de maladie cardio-vasculaire** [47].

De plus, nous ne savons à l'heure actuelle pas quelles peuvent être les conséquences cardiovasculaires d'une augmentation des taux de phytostérols sanguins, bien que cette dernière provoque une **diminution du taux de bêta-carotènes** elle-même susceptible d'augmenter les risques cardiovasculaires.

Ainsi à l'officine, devant un patient désireux de se supplémenter en phytostérols, il faut dans un premier temps le questionner afin de connaître dans les grandes lignes ses **habitudes alimentaires** pour savoir si de simples **conseils hygiéno-diététiques** ne pourrait pas suffir et être plus efficaces qu'une complémentation sur le profil lipidique.

Ensuite il faut être sûr qu'il ne présente pas de contre indication à cette supplémentation (**femme enceinte, enfant ou personne traitée par ézétimibe**), lui expliquer que la diminution éventuelle de cholestérol ne s'accompagne pas nécessairement de diminution de risque cardio-vasculaire (ce qui devrait être le seul facteur à prendre en compte) et qu'une éventuelle diminution des taux de bêta-carotène résultant de la prise de phytostérol peut être prémunie par une augmentation de la consommation des fruits et légumes.

### **3. Oméga 3**

Les omégas 3 sont des acides gras entrant en jeu dans de **nombreux processus biochimiques**. Leur supplémentation en cas de carence peut ainsi avoir un aspect bénéfique non seulement sur le **profil lipidique** mais également sur la **tension artérielle**, des **réactions anti-inflammatoires**, l'**agrégation plaquettaire** par exemple.

Une personne venant en pharmacie pour des oméga 3 ne le fera donc pas nécessairement pour améliorer son profil lipidique.

Si tel est le cas, il faut lui rappeler que les omégas 3 se retrouvent **naturellement** dans certains aliments notamment l'**huile de lin** pour l'acide alpha linoléique (**AAL**) ou les

**poissons gras** pour l'acide eicosapentaénoïque (**AEP**) ou l'acide docosahexaénoïque (**ADH**).

Il faut garder à l'esprit que, que ce soit via l'**alimentation** ou par **supplémentation**, un apport en oméga 3 brut, même s'il peut améliorer le profil lipidique (notamment en diminuant le taux des triglycérides) doit également être mis en parallèle avec l'**apport d'oméga 6**. En effet, les dernières études [48] recommandent un rapport d'environ **5 oméga 6 pour 1 oméga 3**. Sachant que ce rapport présente un **écart beaucoup plus grand dans notre alimentation classique** (les oméga 6 se trouvant souvent systématiquement dans notre alimentation quotidienne), il faut également connaître les apports en oméga 6 pour les ajuster éventuellement afin d'**optimiser la supplémentation en oméga 3**.

Par exemple, une personne consommant déjà beaucoup d'huile de tournesol (riche en oméga 6) aura tout intérêt à diminuer cet apport en plus de se supplémenter en oméga 3.

Pour résumer, que ce soit par compléments nutritionnels ou via l'alimentation, un **apport d'oméga 3** est souvent **bénéfique** pour de nombreux points au vue du type de notre alimentation moderne et ne présentent **pas de contre indications** (hormis allergies aux poissons ou aux noix et en ne dépassant pas une dose journalière de 3g par jour). Il faut surtout prendre garde à ce que la source d'oméga 3 choisie n'apporte pas également des oméga 6 (ou du moins ne le fasse pas dans un trop grand rapport), sous peine de perdre tout bénéfice de l'apport en oméga 3 voir même d'avoir des **conséquences néfastes**, entre autres, sur le profil lipidique.

#### **4. Ail noir [49]**

Très prisé depuis une dizaine d'année que ce soit gustativement ou comme complément alimentaire de part ses propriétés bénéfiques supposées (notamment sur le cholestérol), l'ail noir s'obtient à partir de l'ail classique, chauffé à basse température et en milieu humide pendant deux à trois semaines. Les gousses vont alors noircir et leur composition chimique va être modifiée notamment en s'enrichissant d'anti-oxydants et du composé supposé bénéfique pour lutter contre le cholestérol : la **S-allyl-cystéine**.

Cette molécule présente un mécanisme d'action comparable aux statines car elle **inhibe l'HMG CoA reductase**, donc la fabrication du cholestérol par l'organisme.

S'il semble **mieux toléré** que les statines médicamenteuses au niveau des effets secondaires musculaires, il faut être vigilant vis à vis de patients sous **anticoagulants**

voulant se compléter en ail noir. En effet, bien que minime à des doses alimentaires, des propriétés anticoagulantes peuvent être observées à fortes doses comme ça peut être le cas dans des compléments alimentaires qui pourraient se cumuler au traitement déjà en place.

Hormis cette interaction, la prise d'ail noir ne nécessite pas d'attention particulière si ce n'est une contre indication relative concernant les patients atteints de **porphyrie**.

Il est important de rappeler aux patients que, comme c'est le cas d'autres compléments alimentaires, bien que certaines études aient démontré qu'un apport d'ail noir puisse être bénéfique sur le profil lipidique, aucune étude n'a à ce jour pu démontré un bénéfice quant à une quelconque diminution du risque d'apparition de maladie cardiovasculaire. Ainsi même si le mécanisme d'action est similaire, l'ail noir ne doit pas se substituer à une prescription médicale de statine (ou de tout autre hypolipémiant).

## 5. Guggul

Le guggul ou *Commiphora wightii*, est un arbre originaire de régions du nord de l'Inde et dont la résine est présente dans la médecine traditionnelle ayurvédique pour traiter notamment les **rhumatismes**, des **troubles digestifs** et l'**excès de poids**.

Plus récemment et toujours en Inde, un extrait standardisé de cette résine a été approuvé dans le traitement des hyperlipidémies suite à une étude démontrant son efficacité [50].

Cependant quelques années plus tard, une étude menée aux Etats Unis [51] n'a non seulement **pas réussi à démontrer l'efficacité** de la supplémentation en Guggul mais a en plus montré une **augmentation des LDL** dans le groupe traité.

Cette différence de résultat s'expliquerait par les grandes **variabilités alimentaires et génétiques** entre les deux populations.

Une étude plus récente menée en Norvège [52] n'a pas démontré d'effets positifs ou délétères sur le profil lipidique des sujets.

En pratique à l'officine, rares seront les patients à demander ce genre de compléments alimentaires car ils sont souvent sceptiques quant à la médecine allopathique et seront plus enclins à se fournir ce genre de produits dans des points de ventes plus spécialisés de médecine ayurvédique. Cependant, lorsqu'une demande est faite, il faut être surtout vigilant à l'innocuité du produit vis -à -vis du patient en l'interrogeant sur d'éventuels **traitements anticoagulant** pour lesquels l'effet du guggul pourrait s'ajouter.

De plus, ce produit étant également utilisé pour ses propriétés dites amincissantes, il faut s'assurer que la personne ne le cumule pas avec d'**autres compléments alimentaires** pouvant ici aussi potentialiser des effets anticoagulants.

## 6. Choline

La choline ou vitamine B4 est un **nutriment qualifié d'essentiel** car bien que synthétisée par l'organisme, elle ne l'est pas en quantité suffisante pour nos besoins.

Elle a un rôle très important à la fois car c'est un **précurseur** d'un des composants majeurs de la **membrane cellulaire** mais également car elle intervient dans la synthèse de nombreux composés pouvant notamment jouer un rôle dans le **transport** et le **métabolisme des lipides**.

Sa synthèse peut être **endogène** et elle se retrouve dans de **nombreux aliments** (en particulier dans le **foie** et les **œufs**), mais une carence peut être observée notamment chez des personnes **strictement végétariennes**. De plus, en raison de sa grande importance dans le bon fonctionnement de l'organisme et d'études [53] ayant démontrées non seulement son **inocuité** mais également son **intérêt dans le métabolisme normal des lipides** et le bon fonctionnement hépatique, la choline fait partie des apports supplémentaires **recommandés chez la femme enceinte**.

Dans le cas qui nous intéresse, bien que la prise de complément alimentaire à base de choline soit bien tolérée et puisse apporter des bienfaits au niveau hépatique, sa présence dans de nombreux aliments et le manque de résultats probants dans des études cherchant à démontrer son efficacité dans la diminution du taux de cholestérol, sa supplémentation ne présente pas d'intérêts particuliers.

### Pour résumer :

Bien que certains compléments alimentaires aient démontré leur **efficacité sur la diminution d'un paramètre cible** pour lutter contre les dyslipidémies, à ce jour aucune étude n'a encore démontré que ce bénéfice sur le profil lipidique se traduisait par une **diminution de la fréquence des maladies cardiovasculaires**.

C'est pourquoi certains compléments peuvent être conseillés à des personnes en faisant la demande en **ajustant son choix en fonction du patient** tout en lui rappelant que **seule**

**une prise en charge médicale est efficace** et que cette supplémentation ne doit pas se substituer à un traitement prescrit déjà en place.

Lors de ce conseil, un rapide interrogatoire du patient est nécessaire pour plusieurs raisons :

- Identifier une éventuelle **carence** en fonction des **habitudes alimentaires** afin d'ajuster le choix du complément pouvant être le plus adéquat.
- Savoir si le patient a **déjà consulté** et est déjà traité pour une dyslipidémie ou plus généralement pour une autre pathologie pour **éviter une interaction** avec un traitement déjà en cours.
- Interroger sur une éventuelle prise d'**autres compléments alimentaires** pouvant aboutir à une **accumulation des propriétés anticoagulantes** des ces derniers.

# Conclusion

Les dyslipidémies regroupent des pathologies touchant de plus en plus de personnes, notamment de part le mode de vie occidental et l'accentuation de la consommation de produits transformés.

Bien qu'ayant un grand rôle dans l'apparition de maladies cardiovasculaires, leur **impact peut être sous-estimé** par les patients en raison d'absence de symptômes pouvant affecter leur qualité de vie.

L'instauration d'une prise en charge hygiéno-diététique pour une dyslipidémie peut être difficile à mettre en place pour certains patients ne voyant **pas apparaître d'effets directs** bénéfiques sur leur qualité de vie. Une défiance peut même s'installer lors de la mise en place d'une prise en charge médicamenteuse qui, en plus de l'absence d'effets bénéfiques directement visibles par le patient, va potentiellement permettre **l'apparition d'effets secondaires**.

Ainsi, le pharmacien joue un grand rôle dans l'éducation thérapeutique de ces patients. Il permet non seulement expliciter la posologie et mettre en garde d'éventuels effets indésirables pouvant apparaître pour un traitement donné, mais il doit également se montrer attentif quant à **l'observance** et délivrer des **conseils hygiéno-diététiques** associés, car ils sont ici importants à la fois pour améliorer la tolérance de certaines molécules utilisées mais sont surtout essentiels à la bonne prise en charge de la pathologie.

De ce fait, il pourrait être intéressant d'officialiser les **entretiens pharmaceutiques** de patients hyperlipidémiques, à la manière des entretiens déjà en place et rémunérés par la sécurité sociale concernant les AVK, l'asthme ou les anticancéreux par voie orale.

Dans tous les cas, il est donc important que le pharmacien officinal mette régulièrement ses **connaissances à jour** concernant les différents **traitements utilisés** mais également les **conseils associés**, essentiels à la prise en charge de ces pathologies.

# Bibliographie

- [1] Chiuve SE, Rimm E, Whang W. *Intake of total trans, trans-18:1, and trans-18:2 fatty acids and risk of sudden cardiac death in women.* Am Heart J 2009;158(5):761-7
- [2] Oteng A-B, Kersten S. *Mechanisms of action of trans fatty acids.* Adv Nutr. 2020; 11(3):697-708.
- [3] Lagrost L, Masson D, Chapman J. *Lipoprotéines et métabolisme lipidique.* NFSA, [nsfa.asso.fr/professionnels/lipoproteines-et-metabolisme-lipidique/](https://nsfa.asso.fr/professionnels/lipoproteines-et-metabolisme-lipidique/) , consulté le 11 novembre 2022.
- [4] Nordestgaard B, Chapman J, Humphries S, Ginsberg H, Masana L, Descamps O et al. *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.* Eur Heart J 2013; 34 (45): 3478-3490.
- [5] Ferrières J. *Dyslipidémies et risque cardiovasculaire : données épidémiologiques. 2010;* EM Consult, [em-consulte.com/article/259276](https://em-consulte.com/article/259276) , consulté le 24 mars 2021.
- [6] Ferrières J, Ruidavets JB, Perret B, Dallongeville J, Arveiler D, Bingham A et al. *Prévalence des dyslipidémies dans un échantillon représentatif de la population française.* Arch Mal Coeur Vaiss. 2005. 98(2):127-32
- [7] Castetbon K, Hercberg S. *Étude nationale nutrition santé, ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS) 2007* p 44-45-46.
- [8] Rubin HB, Robins SJ, Collins D, Iranmanesh A, Wilt TJ, Mann D et al. *Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial Study Group.* Am J Cardiol. 1995 15;75(17):1196-201
- [9] Puymirat E, Tabassome S, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P et al. *Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a*

*Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. Observational Study 2017* ;136(20):1908-1919

[10] C Scheidt-Nave, Y Du, H Knopf, A Schienkiewitz, T Ziese, E Nowossadeck et al. *Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* . 2013 ;56(5-6):661-7

[11] Tóth P, Potter D, Ming E *Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. J Clin Lipidol* . 2012 ;6(4):325-30

[12] HAS *Synthèse fiche mémo Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charges février 2017*  
[portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017\\_has\\_dyslipidemies\\_prise\\_en\\_charge\\_synthese\\_0.pdf](http://portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017_has_dyslipidemies_prise_en_charge_synthese_0.pdf) , consulté le 15 novembre 2022.

[13] Vidal *Vidal recos : Dyslipidémies*  
 [Vidal.fr/maladies/recommandations/dyslipidemies-1469.html#prise-en-charge](http:// Vidal.fr/maladies/recommandations/dyslipidemies-1469.html#prise-en-charge) , consulté juin 2022

[14] Rapport d'expertise collective de l'ANSES *Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras*. 2011 ; 5(2):120-57.

[15] Pain AP, Aggarwal KK, Zhang PY *Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(3):441-5

[16] ANSES *Aliments enrichis en phytostérols : un bénéfice global sur la prévention des maladies cardiovasculaires non démontré* .2014  
[anses.fr/fr/content/aliments-enrichis-en-phytost%C3%A9rols-un-b%C3%A9n%C3%A9fice-global-sur-la-pr%C3%A9vention-des-maladies](http://anses.fr/fr/content/aliments-enrichis-en-phytost%C3%A9rols-un-b%C3%A9n%C3%A9fice-global-sur-la-pr%C3%A9vention-des-maladies) consulté le 13 novembre 2022.

[17] Vidal VIDAL Recos : Diététique : Hypertriglycéridémie  
[vidal.fr/maladies/recommandations/dietetique-hypertriglyceridemie-1489.html#prise-en-charge](https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dietetique-hypertriglyceridemie-1489.html#prise-en-charge)  
consulté le 13 novembre 2022

[18] Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G *Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis* Eur J Epidemiol . 2011 Nov;26(11):833-50

[19] Santé publique France *Quels sont les risques de la consommation d'alcool pour la santé ?* 2019  
[santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/alcool/articles/quels-sont-les-risques-de-la-consommation-d-alcool-pour-la-sante](https://santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/alcool/articles/quels-sont-les-risques-de-la-consommation-d-alcool-pour-la-sante) consulté le 26/11/2022

[20] Vidal Les médicaments contre l'excès de cholestérol.  
[vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/cholesterol/medicaments.html](https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/cholesterol/medicaments.html) , consulté en mai 2022.

[21] Collège National de Pharmacologie Médicale *Statines*  
[pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines](https://www.pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines) , consulté en novembre 2022

[22] Collège National de Pharmacologie Médicale *Fibrates*  
[pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/fibrates](https://www.pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/fibrates) , consulté en novembre 2022

[23] Collège National de Pharmacologie Médicale *Inhibiteurs de l'absorption intestinale des stérols*  
[pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-l-absorption-intestinale-des-sterols](https://www.pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-l-absorption-intestinale-des-sterols) , consulté en novembre 2022

[24] Collège National de Pharmacologie Médicale *Résines*  
[pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/resines](https://www.pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/resines) , consulté en novembre 2022

- [25] Collège National de Pharmacologie Médicale *Anti-PCSK9*  
[pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-pcsk9](http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-pcsk9) , consulté en novembre 2022
- [26] Bonnefont-Rousselot D *Le bilan lipidique en 2016*. Feuillet de Biologie n°330 mai 2016 39-52
- [27] Société Française de Cardiologie *Importance du rôle des triglycérides dans le risque cardiovasculaire et perspectives thérapeutiques 2021*
- [28] Fédération Française de Cardiologie *Le Cholestérol*  
<https://www.fedecardio.org/je-m-informe/le-cholesterol/> , consulté le 15/11/2022
- [29] Alvaro A, Solà R, Rosales R, Ribalta J, Anguera A, Masana L et al *Gene expression analysis of a human enterocyte cell line reveals downregulation of cholesterol biosynthesis in response to short-chain fatty acids*. IUBMB Life. 2008 Nov;60(11):757-64
- [30] Vidal *Les acides gras saturés, insaturés et trans*  
[vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/lipides-energie/acides-gras-satures-insatures-trans.htm](http:// Vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/lipides-energie/acides-gras-satures-insatures-trans.htm)  
| consulté le 18 novembre 2022.
- [31] ANSES *avis de l'anses saisine n°2010-SA-0057 relatif à l'évaluation du risque et du bénéfice liés à la consommation de produits alimentaires enrichis en phytostérols ou en phytostanols* 2014 page 10 [anses.fr/fr/system/files/NUT2010sa0057Ra.pdf](http://anses.fr/fr/system/files/NUT2010sa0057Ra.pdf) consulté le 10 novembre 2022
- [32] Charfi N, Hadj Kacem F, Mnif F, Chaâbane A, Lahyani A, Mezghani N et al *L'impact de l'activité physique sur le métabolisme lipidique*. 2014; EM Consult [em-consulte.com/article/881977](http://em-consulte.com/article/881977) consulté le 3 avril 2018
- [33] Kraus W E, Houmard J A, Duscha B D, Knetzger K J, Wharton M B, McCartney J S *Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins* N Engl J Med . 2002 Nov 7;347(19):1483-92
- [34] AFSSAPS *Mise au point sur l'interaction médicaments et jus de pamplemousse* Octobre 2008
- [35] RFCRPV *Interactions entre médicaments et pamplemousse*  
[rfcrpv.fr/interactions-entre-medicaments-pamplemousse](http://rfcrpv.fr/interactions-entre-medicaments-pamplemousse) consulté le 13 septembre 2018

- [36] Boulanger-Piette A, Bergeron J, Desgreniers J, Côté-Lévesque M, Brassard D, Joanisse D R et al *Statin intolerance and associated muscular dysfunctions* Med Sci (Paris). 2015 Dec;31(12):1109-14
- [37] Ward NC, Watts GF, Eckel RH. *Statin toxicity*. Circ Res 2019; 124:328-50
- [38] Cadranel JF, Seddik M, Loric S, Jeanne S *Statins: hepatotoxicity and monitoring* Press Med 2009;38(5):717-25
- [39] Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. *Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France* Eur Heart J. 2019 Nov 14;40(43):3516-25
- [40] Awad K, Serban MC, Penson P, Mikhailidis DP, Toth PP, Jones SR et al *Effects of morning vs evening statin administration on lipid profile: A systematic review and meta-analysis* J Clin Lipidol. 2017 Jul-Aug;11(4):972-985
- [41] Zhan S, Tang M, Liu F, Xia P, Shu M, Wu X *Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events*. Cochrane Database Syst Rev . 2018 Nov 19;11(11)
- [42] O'Brien RC, Simons LA, Clifton P, Cooper ME, Jennings GL, Jerums G et al *Comparison of simvastatin and cholestyramine in the treatment of primary hypercholesterolaemia*. Med J Aust. 1990 May 7;152(9):480-3
- [43] ANSES *Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge : avant consommation, prenez conseil auprès d'un professionnel de santé* Alimentation et nutrition humaine 2014. [anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-%C3%A0-base-de-levure-de-riz-rouge-avant-consommation-prenez-conseil](https://www.anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-%C3%A0-base-de-levure-de-riz-rouge-avant-consommation-prenez-conseil) consulté le 17 septembre 2022
- [44] Vercelli L, Mongini T, Olivero N, Rodolico C, Musumeci O, Palmucci L. *Chinese red rice depletes muscle coenzyme Q10 and maintains muscle damage after discontinuation of statin treatment* J Am Geriatr Soc. 2006 Apr;54(4):718-20
- [45] Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. *Coenzyme q10 liquid supplementation in dyslipidemic subjects with statin-related clinical symptoms: a double-blind, randomized, placebo-controlled study* Drug Des Devel Ther. 2019 Oct 21;13:3647-55
- [46] Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Harats D. *Phytosterols: another way to reduce LDL cholesterol levels* Harefuah. 2013 Dec;152(12):729-31
- [47] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. Eur Heart J. 2011 Jul;32(14):1769-818

- [48] Simopoulos AP *The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids*. Biomed Pharmacother. 2002 Oct;56(8):365-79
- [49] Colin L *L'ail et son intérêt en phytothérapie* Th D Pharm, Lorraine; 2016
- [50] V S Baldwa, V Bhasin, P C Ranka, K M Mathur *Effects of Commiphora Mukul (Guggul) in experimentally induced hyperlipemia and atherosclerosis* J Assoc Physicians India. 1981 Jan;29(1):13-7
- [51] Szapary PO, Wolfe ML, Bloedon LT, Cucchiara AJ, DerMarderosian AH, Cirigliano MD et al. *Guggulipid for the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial*. JAMA. 2003 Aug 13;290(6):765-72
- [52] Nohr LA, Rasmussen LB, Straand J *Resin from the mukul myrrh tree, guggul, can it be used for treating hypercholesterolemia? A randomized, controlled study*. Complement Ther Med. 2009 Jan;17(1):16-22
- [53] Kesaniemi YA, Grundy SM. *Effects of dietary polyenylphosphatidylcholine on metabolism of cholesterol and triglycerides in hypertriglyceridemic patients*. Am J Clin Nutr. 1986 Jan;43(1):98-107

**Liste des figures :**

- Figure 1 : Structure de l'acide palmitique
- Figure 2 : Structure de l'acide oléique
- Figure 3 : Structure de l'acide arachidonique
- Figure 4 : Structure d'un triglycéride composé d'acide palmitique, d'acide oléique et d'acide linoléique
- Figure 5 : Structure du cholestérol
- Figure 6 : Structure d'une lipoprotéine
- Figure 7 : Prévalence des dyslipidémies dans la population générale en France
- Figure 8: fréquence des dyslipidémies et de leur prise en charge chez l'homme et la femme selon une étude ENNS de 2006
- Figure 9 : Prévalence des dyslipidémies chez les sujets coronariens en France
- Figure 10 : dépistage d'une dyslipidémie chez le patient à risque cardiovasculaire
- Figure 11 : dépistage d'une dyslipidémie chez le patient sans risque cardiovasculaire

**Liste des tableaux :**

- Tableau 1 : résumé des valeurs normales de l'EAL selon ameli
- Tableau 2 : Les différentes dyslipidémies selon la classification de Fredrickson
- Tableau 3 : Objectifs et stratégie thérapeutique face à une hypercholestérolémie en fonction du niveau de risque cardiovasculaire d'après la HAS 2017
- Tableau 4 : Récapitulatif des propriétés pharmacocinétiques des statines commercialisées en France d'après les données de leur RCP respectif
- Tableau 5 : Récapitulatif des indications des statines commercialisées en France d'après les données de leur RCP respectif
- Tableau 6 : Récapitulatif des interactions des statines avec d'autres molécules d'après les RCP.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ *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 respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*