



HAL
open science

Le rôle de la nutrition et micronutrition dans l'hypercholestérolémie

Naïs Julien

► **To cite this version:**

Naïs Julien. Le rôle de la nutrition et micronutrition dans l'hypercholestérolémie. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04285566

HAL Id: dumas-04285566

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04285566v1>

Submitted on 14 Nov 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

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 6 novembre 2023

PAR

Mme Naïs JULIEN

Née le 6 octobre 1999 à La Seyne-sur-Mer

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

LE RÔLE DE LA NUTRITION ET MICRONUTRITION DANS L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE

JURY :

Président : Pr David BERGER LEFRANC

Membres : Dr Claire CERINI
Dr Patrick RAIMOND - Pharmacien d'officine
Dr Alexandra WALTLON

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<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 Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<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	M. Jérôme JOUVE 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
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, 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 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	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI 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
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
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	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

« L'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS :

À Mme Claire CERINI, ma directrice de thèse,

Pour avoir accepté de m'accompagner durant la préparation de cette thèse, pour votre disponibilité ainsi que pour les conseils apportés.

À mes membres de jury,

Merci de m'honorer de votre présence. Merci de votre disponibilité.

À M. Patrick RAIMOND, titulaire de la Pharmacie des Fontaines,

Pour m'avoir intégrée à l'équipe de votre pharmacie, accompagnée et avoir pris le temps de me transmettre vos connaissances.

Pour m'avoir accompagnée tout au long de mes études.

Pour la confiance que vous me portez depuis plus de trois ans au sein de votre officine.

Merci pour votre bienveillance.

À Emilia,

Pour tes « mini » formations devant les rayons entre deux patients, pour m'avoir partagé tes expériences et connaissances avec passion.

Merci d'avoir renforcé mon intérêt pour la micronutrition.

À mes parents,

Pour m'avoir donné l'opportunité de suivre mes études dans les meilleures conditions possibles.

À ma mère pour ses nombreuses relectures et mon père pour ses talents Excel.

Merci pour votre soutien inconditionnel.

À Manu,

Pour avoir partagé et transmis ses amour et passion pour la filière officine.
Pour toutes nos dures périodes de révisions, pour notre Erasmus et nos projets à venir.
Merci d'être là quotidiennement pour moi.

À Kenza,

Pour avoir toujours été là, pour ton soutien quotidien durant ces six dernières années d'études.
Pour avoir supporté mon stress (mais aussi le tien...) depuis le premier jour de la PACES.
Merci d'être mon amie depuis si longtemps.

À Clémence,

Mon binôme de la pharmacie,
Pour toutes ses heures partagées ensemble à la pharmacie, notre envie d'évoluer ensemble, et
nos futurs projets.

À Marie,

D'avoir été mon super binôme de conciliation pendant notre stage hospitalier, d'avoir partagé
toutes ces révisions ensemble et bientôt de devenir ma coloc. pour notre dernier stage sur l'île
de La Réunion.

À Matys et Antoine,

Merci à vous d'avoir été et d'être (pour métys <3) les meilleurs collègues de travail que j'ai pu
avoir. Par vos blagues, vos rires, et votre bonne humeur au quotidien.

À Jade,

Merci à toi d'être la super pharmacienne que tu es.
Merci pour toutes ces belles journées à travailler ensemble.

À Seb,

Pour ces petites « missions » au quotidien à la pharmacie.
Merci d'avoir pris le temps de me partager ton savoir, merci pour ta disponibilité et tous tes conseils avisés pour mes révisions.

À l'équipe de la Pharmacie des Fontaines,

Pour m'avoir aidée à faire participer nos patients dans mon étude.
Merci à toute l'équipe pour la formation que vous m'apportez au quotidien.

À mes copines de toujours, Alizée et Agathe,

D'avoir toujours été là pour moi depuis toutes ces années.

À Océane,

Merci d'avoir égaillé mes deux années de PACES,
par nos fous rires, nos soirées sushis au milieu de toutes ces révisions.
Mais aussi à toutes nos révisions face time ses dernières années qui nous ont permis de valider notre 4^{ème} année.

À mes amis, « les copains »,

Pour ses cinq dernières années partagées avec vous.

À Sébastien MARTORELL,

Pour voir pris le temps de me relire.
Merci à toi.

Table des matières

ABRÉVIATIONS	13
INTRODUCTION	14
PREMIÈRE PARTIE : LE CHOLESTÉROL	15
I. Le cholestérol	16
1. L'histoire du cholestérol	16
2. Le cholestérol	17
2.1. Structure et propriété du cholestérol	17
2.2. Biosynthèse du cholestérol	18
2.3. Rôle du cholestérol	24
3. L'hypercholestérolémie	25
3.1. Qu'est-ce que l'hypercholestérolémie ?	25
3.2. Épidémiologie	26
3.3. Dépistages	26
3.3.1. Autotest	26
3.3.2. Prise de sang	27
3.4. Facteurs de risques d'une hypercholestérolémie	28
3.4.1. Facteurs de risques non modifiables	28
3.4.2. Facteurs de risques modifiables	29
3.5. Évaluation du risque cardiovasculaire	31
4. Les complications du cholestérol	35
4.1. L'athérosclérose	35
4.1.1. Définition de l'athérosclérose et conséquences	35
4.1.2. Mécanisme physiopathologique	35
4.2. L'évolution de l'athérosclérose	37
4.2.1. Atteinte coronarienne : l'angine de poitrine	37
4.2.1.1. Infarctus du myocarde et Accident Vasculaire Cérébrale (AVC)	37
4.2.1.2. Infarctus mésentérique aiguë : « ischémie mésentérique aiguë »	37
4.2.1.3. Artérite oblitérante des membres inférieurs	38
DEUXIÈME PARTIE : LES TRAITEMENTS ALLOPATHIQUES	39
II. Les traitements allopathiques	40
1. Historique des traitements dans la lutte du cholestérol	40
2. Stratégie de la prise en charge de l'hypercholestérolémie isolée	41
3. Les statines	42
3.1. Le marché des statines en France	42
3.2. Pharmacocinétique	46
3.3. Effets cliniques	47
3.4. Effets indésirables	48
3.4.1. Augmentations des enzymes hépatiques	48
3.4.2. Atteinte musculaire	50
3.5. La prescription de statine en France	51
4. Les autres traitements	52
4.1. L'ézétimibe	52
4.2. La cholestyramine	53
4.3. Les fibrates	53
4.4. Les anti-PCSK9	54

TROISIÈME PARTIE : RÔLE DU MODE DE VIE DANS L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE _____ **56**

III. Rôle du mode de vie dans l'hypercholestérolémie **57**

1. Hygiène de vie..... **57**

1.1. Activité physique..... 57

1.2. Tabac 57

1.3. L'alcool..... 57

2. La nutrition..... **58**

2.1. Les acides gras..... 58

2.2. Stérols végétaux..... 60

2.3. Les fibres 65

2.4. Les antioxydants 69

2.5. Cholestérol alimentaire..... 70

2.6. Le régime méditerranéen 71

3. Étude **72**

QUATRIÈME PARTIE : MICRONUTRITION, COMPLÉMENTATION OU SUPPLÉMENTATION DANS L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE _____ **84**

IV. Micronutrition, complémentation ou supplémentation dans l'hypercholestérolémie . **85**

1. La micronutrition..... **85**

1.1. Généralités 85

1.2. Les micronutriments 85

1.3. Les champs d'application de la micronutrition..... 86

1.4. Place de la micronutrition en France 86

2. Supplémentation en oméga-3 **87**

2.1. Présentation des acides gras..... 87

2.2. Rôle des oméga-3 dans l'athérosclérose 90

2.2.1. *Fluidité membranaire* 90

2.2.2. *Diminution des processus de calcification*..... 91

2.2.3. *Stabilisation et diminution de la plaque d'athérome*..... 91

2.2.4. *Diminution des taux de TG* 92

2.2.5. *Effets anti-agrégation plaquettaire, anti-inflammatoire et vasorelaxant* 92

2.2.6. *Résolution de l'inflammation* 93

2.3. Besoin en oméga-3 94

2.4. Évaluation des carences en acides gras..... 94

3. Coenzyme Q10..... **95**

3.1. Présentation du Coenzyme Q10..... 96

3.2. Rôle du CoQ10 99

3.2.1. *Action antioxydante sur les lipides et les lipoprotéines plasmatiques*..... 99

3.2.2. *Action antiathérogène*..... 99

3.2.3. *Action sur la bioénergie mitochondriale*..... 100

3.3. Besoin en CoQ10..... 100

3.4. Bénéfice d'une supplémentation en CoQ10..... 100

CONCLUSION _____ **101**

TABLE DES ILLUSTRATIONS _____ **102**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES _____ **104**

ANNEXE _____ **111**

SERMENT DE GALIEN _____ **112**

ABRÉVIATIONS:

VLDL:	Very low-density lipoproteins
LDL:	Low-density lipoproteins
HDL:	High-density lipoproteins
LDL-R:	Low-density lipoproteins recepteur
CT:	Cholestérol total
LDL-c :	LDL-cholestérol
HSL-c:	HDL-choléstérol
TG:	Triglycérides
SCORE:	Systematic Coronary Risk Estimation
CV:	Cardiovasculaire
TA:	Tension artérielle
HMG-CoA:	Hydroxyméthylglutaryl-CoA
LFT:	Liver function tests (test de la fonction hépatique)
AVC:	Accident vasculaire cérébrale
AOMI:	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
PCSK9:	Proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9
AG:	Acides gras
AGS:	Acides gras saturés
AGI :	AG insaturés
Acétyl-CoA:	Acétyl Coenzyme A
ATP:	Adénosine-Triphosphate
NADPH:	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
RE:	Réticulum endoplasmique
IRM:	Imagerie par résonance magnétique
DHA:	Acide docosahexaénoïque
EPA:	Acide eicosapentaénoïque
CoQ10:	Coenzyme Q10

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès dans le monde et la deuxième en France et en Europe, et peuvent être prévenues grâce à une prévention, à une détection précoce et à un traitement approprié. La maîtrise de ces facteurs est donc primordiale. L'athérosclérose, favorisée par l'hypercholestérolémie, occupe une place prédominante.

L'hypercholestérolémie se traduit par des taux de cholestérol anormalement élevés dans le sang et touche 20 % de la population française. C'est l'un des facteurs de risque cardiovasculaire modifiable les plus importants pour les maladies cardiovasculaires.

Les maladies cardiovasculaires constituent un enjeu économique majeur, au premier rang des coûts de santé dans les pays développés. En France, le coût direct des maladies cardiovasculaires est estimé à 13 milliards d'euros.

Le but de cette thèse est d'étudier comment une alimentation saine associée à des suppléments nutritionnels (micronutrition) pourrait jouer un rôle important dans la réduction de la morbidité et dans la normalisation des paramètres lipidiques.

Dans un premier temps, on étudiera le cholestérol à travers son métabolisme et son rôle. Puis nous nous intéresserons plus particulièrement à l'hypercholestérolémie, à ses complications, ainsi que les différents traitements disponibles sur le marché. Enfin, nous exposerons comment la nutrition et micronutrition peuvent jouer un rôle dans la prévention ainsi que dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie.

Première partie : le cholestérol

I. Le cholestérol

1. L'histoire du cholestérol



C'est en 1758 que le cholestérol fut découvert par François Poulletier de La Salle sous forme solide dans les calculs biliaires. C'est seulement en 1816 que Michel-Eugène Chevreuil développera les caractéristiques physico-chimiques de celui-ci qu'il nommera : « cholesterine ». Il sera nommé « cholestérol » par le chimiste français Marcellin Berthelot en 1859, qui démontra que cet alcool a la propriété de former des esters.

Au cours de la deuxième moitié du XX^e siècle sera démontrée l'implication de l'hypercholestérolémie dans la physiopathologie de l'athérome et de la coronaropathie.

En 1857, l'anatomopathologiste Rudolf Virchow reliera les lésions athéromateuses artérielles à une anomalie sanguine grâce à un examen microscopique montrant l'accumulation de cristaux de cholestérol dans les lésions athéromateuses artérielles. Ce sera en 1913 qu'on aura la preuve du pouvoir athérogène du cholestérol, grâce au jeune Nicolai Anitschkow qui met en place une expérience qui consiste à nourrir des lapins avec de l'huile de tournesol additionnée de cholestérol. Il obtiendra des lésions évocatrices d'athérome, tandis que l'huile de tournesol seul ne montra aucun effet.

La diminution du cholestérol devient alors un objectif de santé publique. Cela fera l'objet de plusieurs études, comme en 1955 l'étude dite « des sept pays » d' Ancels Keys qui montra la corrélation entre les apports diététiques et la cholestéramine ou bien l'étude de Framingham qui proposa un régime hypolipidique, hypocholestérolémiant par *l'American Heart Association* (1).

2. Le cholestérol

2.1. Structure et propriété du cholestérol

Avec une structure cristalline, rigide, indestructible, le cholestérol est un lipide (gras) indispensable au bon fonctionnement de notre organisme.

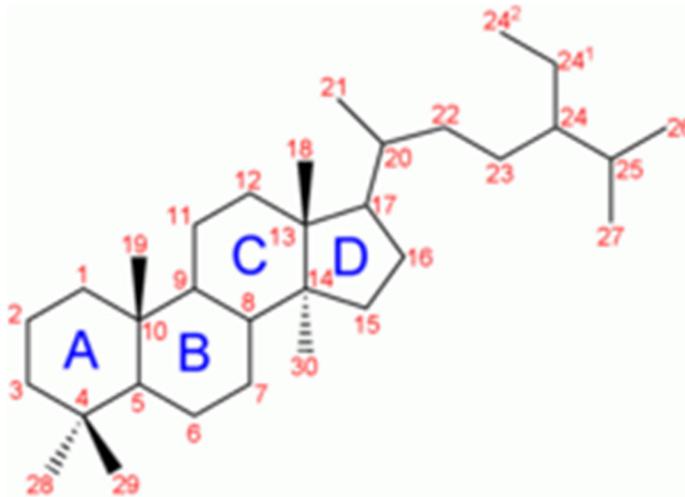


Figure 1 : Structure chimique du cholestérol et sa numérotation

Appartenant à la famille des stérols, de formule brute $C_{27}H_{46}OH$, il est composé d'un noyau stéroïdien : quatre cycles carbonés également appelés noyau cyclopentano-perhydro-phenanthrénique et d'un seul groupement hydroxyle sur son carbone 3 (partie hydrophile) lui conférant son caractère amphiphile.

Il peut se présenter sous deux formes :

- La forme libre, non liée à une autre substance. Le cholestérol se trouve à la surface des lipoprotéines ;
- La forme estérifiée, liée aux acides gras pour former des stéroïdes.

2.2. Biosynthèse du cholestérol

Le cholestérol est synthétisé en majeure partie par nos cellules (80 %) plus précisément dans le cytoplasme de nos cellules (le réticulum endoplasmique et les peroxyosomes) principalement dans le foie et *a minima* par l'intestin (environ 1,5 g/jour). Le foie synthétise également les lipoprotéines, telles que les lipoprotéines de haute densité (HDL « *High-Density Lipoprotein* »), de base densité (LDL « *Low-Density Lipoprotein* ») et de très basse densité (VLDL « *Very Low-Density Lipoprotein* »), nécessaire au transport sanguin du cholestérol, peu soluble.

Il est également fourni à notre organisme par notre alimentation (environ 0,2 g/jour), particulièrement par les produits d'origines animales : œuf, viande grasse, beurre, charcuterie, fromage...

La biosynthèse du cholestérol se déroule en quatre étapes principales.

Étape 1 : Synthèse du mévalonate à partir de trois molécules d'acétyl CoA

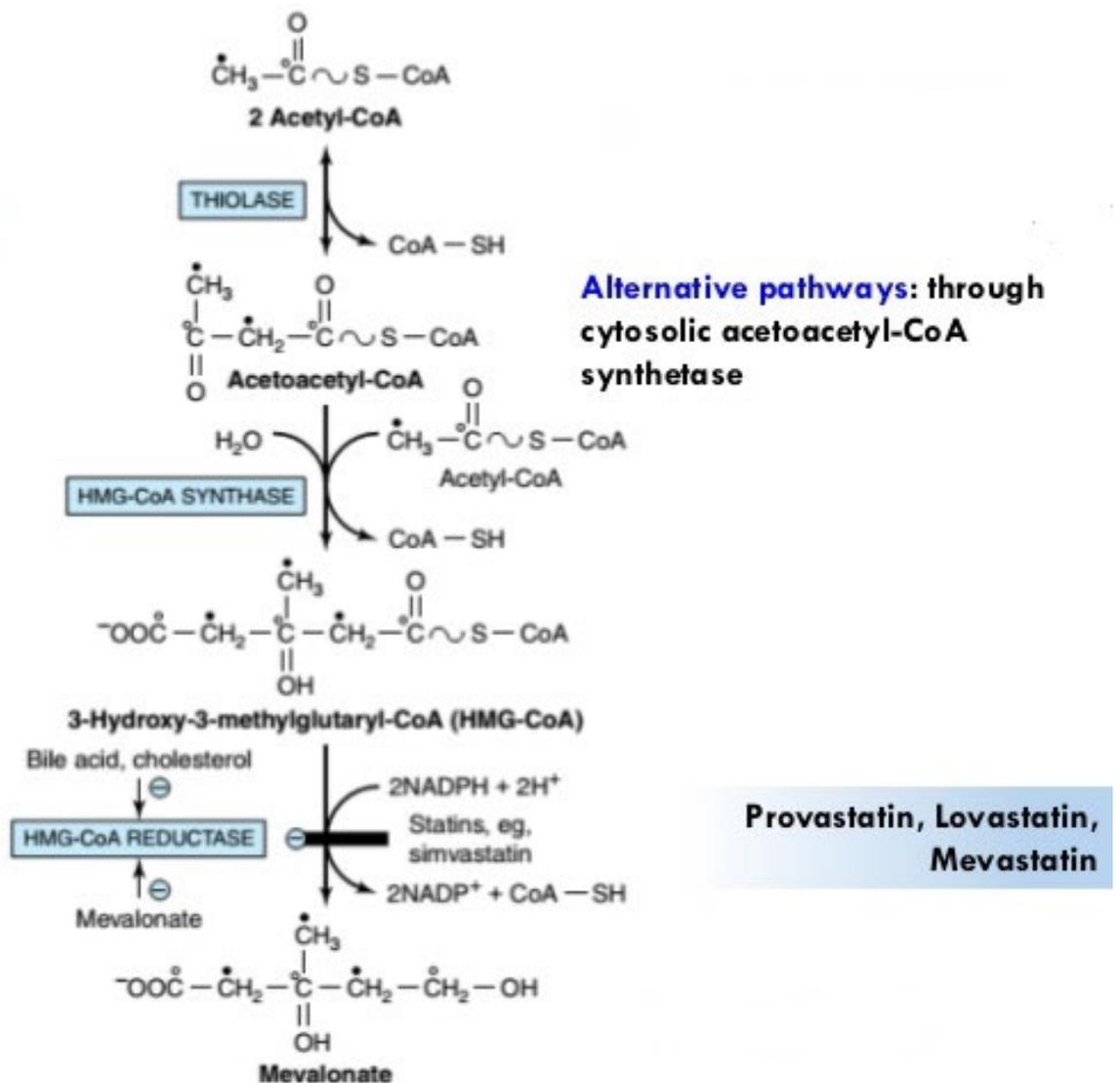


Figure 2: Synthèse du mévalonate à partir de trois molécules d'acétyl CoA

Deux molécules d'acétyl-CoA se condensent sous l'action de la thiolase pour former de l'acétoacétyl-CoA. Puis, cet acétoacétyl-CoA se condense avec une troisième molécule d'acétyl-CoA pour former le 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA), cette réaction est catalysée par HMG-CoA synthase.

La troisième réaction est la réaction limitante, irréversible et spécifique : la réduction de l'HMG-CoA en mévalonate, c'est elle qui régule la vitesse de toute la synthèse (2).

Étape 2 : Conversion du mévalonate en deux isoprènes activés

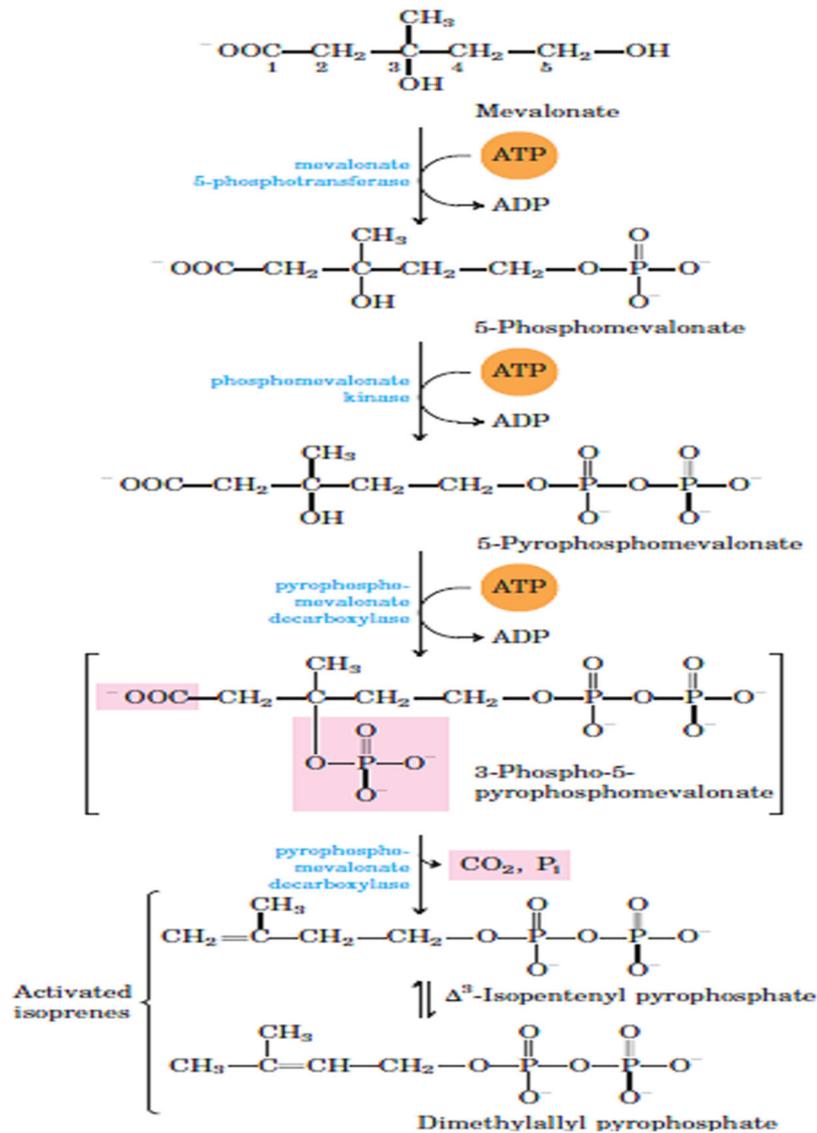


Figure 3 : Conversion du mévalonate en deux isoprènes activés

À la suite de trois phosphorylations, le mévalonate forme des unités isopréniques actives le Δ³-isopentényl pyrophosphate et le diméthyl-allyl-pyrophosphate (DMAPP).

Étape 3 : Condensation de six unités isoprènes activées pour former le squalène

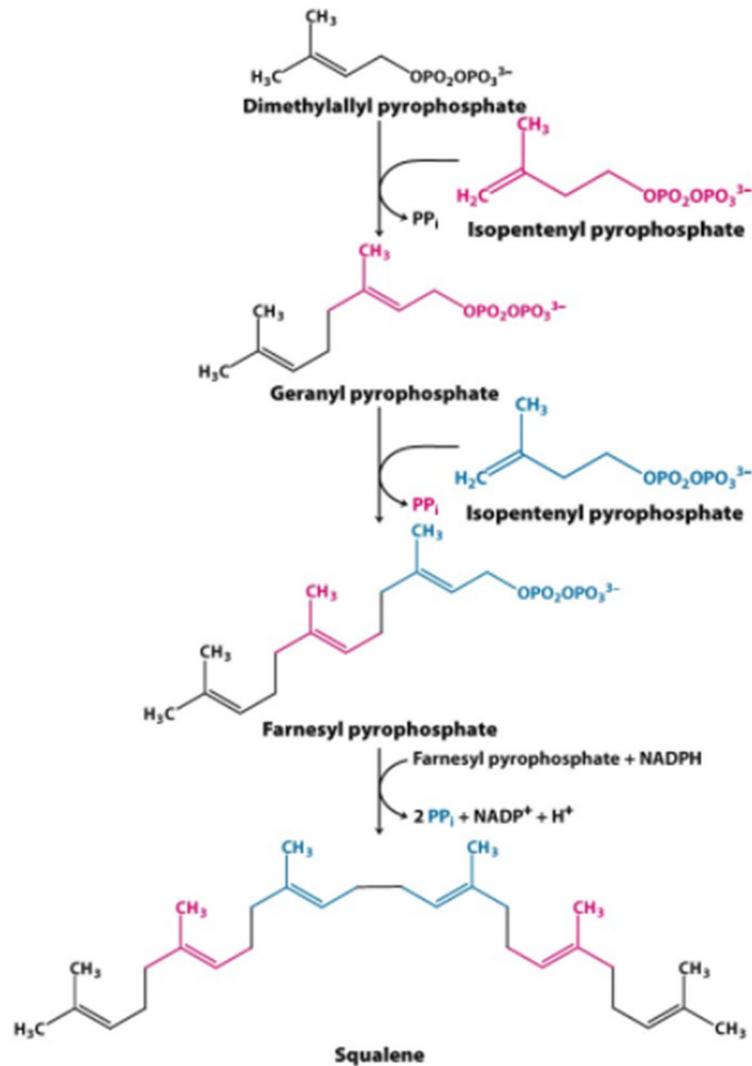


Figure 4 : Condensation de six unités isoprènes activées pour former le squalène

À la suite d'une condensation tête-à-queue, le Δ IPP et DMAPP forment le géranyl pyrophosphate, qui lui-même un autre Δ IPP le farnésyl pyrophosphate. Deux molécules de farnésyl pyrophosphate se joignent alors tête-à-tête, avec une élimination des deux groupes pyrophosphate pour former le squalène.

Étape 4 : la cyclisation du squalène pour former les quatre anneaux du noyau stéroïdien pour produire du cholestérol

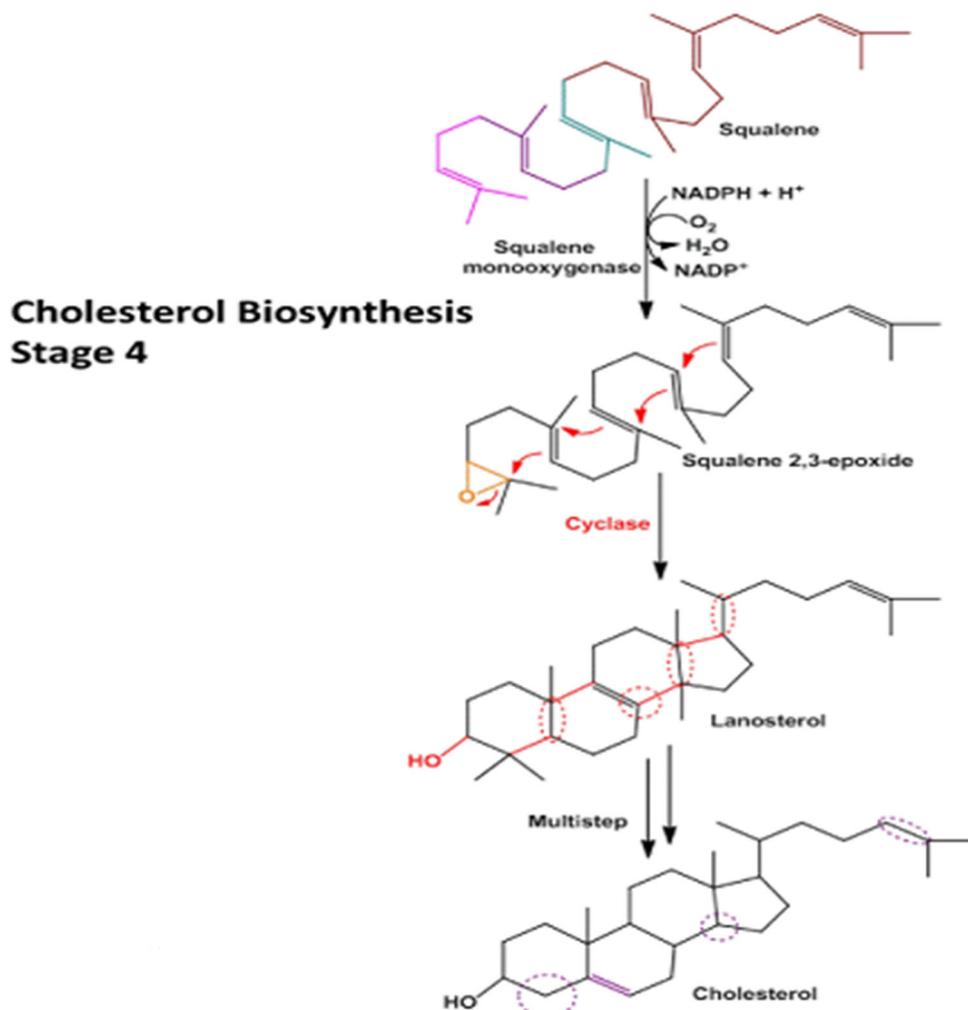


Figure 5 : la cyclisation du squalène

Dans cette étape le squalène est transformé en squalène 2-3 époxyde sous l'action du squalène monooxygénase (ajoute un atome d'oxygène à la fin de la chaîne de squalène formant un époxyde). Le squalène 2-3 époxyde subira ensuite une cyclisation catalysée par une cyclase (la squalène cyclase) pour former le lanostérol.

Le lanostérol est finalement converti en cholestérol par de multiples réactions (hydroxylations, oxydations, réduction) au niveau du noyau stéroïde et dans la chaîne latérale.

Transport du cholestérol

À la suite de sa biosynthèse, le cholestérol parvenu dans le foie ou fabriqué directement par celui-ci devra être alors transporté aux organes utilisateurs. Pour cela il sera en majorité transporté par des lipoprotéines : les VLDL qui deviendront ensuite des LDL et les HDL. (3)

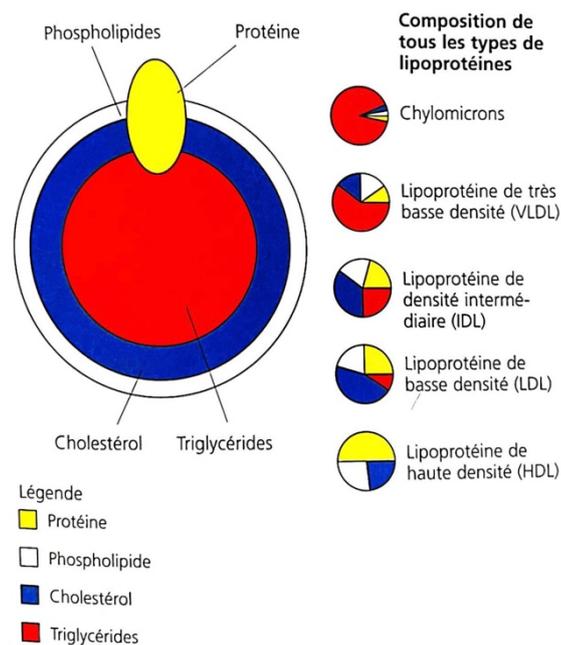


Figure 6 : Schéma de la structure d'une partie de lipoprotéine

Les VLDL sont le regroupement principalement de cholestérol libre et de triglycérides. Elles atteignent le flux sanguin en partant du foie pour être ensuite transportées dans tout le corps. Les triglycérides sont éliminés quand les VLDL traversent les organes et interagissent avec les HDL, elles deviennent donc de plus en plus petites, se transformant en IDL puis LDL. Le cholestérol subit au cours de ce processus une estérification le rendant totalement hydrophobe au sein de la LDL.

Les LDL sont les principaux transporteurs du cholestérol estérifié vers les tissus périphériques. Elles seront captées par toutes les cellules de l'organisme grâce à la présence à la surface d'un récepteur spécifique (récepteurs aux LDL). Les cellules internaliseront donc les LDL et le cholestérol de celles-ci sera ainsi utilisé pour la construction des membranes cellulaires et le bon fonctionnement du métabolisme, après avoir été déestérifié.

D'autre part, les HDL, fabriqués dans le foie et l'intestin permettent le retour du cholestérol des tissus périphériques dans le foie. Le cholestérol hépatique a donc trois devenir : $\frac{1}{4}$ sera éliminé dans la bile, $\frac{1}{4}$ sera porté par les VLDL et $\frac{1}{2}$ permettra la formation d'acides biliaires (4).

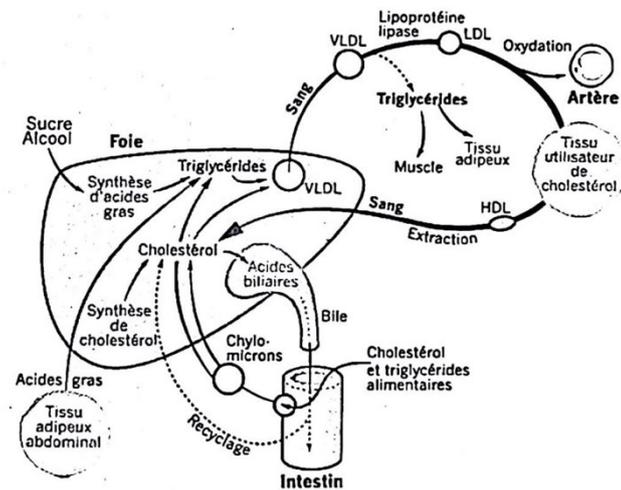


Figure 7 : Transport du cholestérol

2.3. Rôle du cholestérol

Constituant de toutes les membranes cellulaires, le cholestérol joue un rôle structural indispensable.

Il évitera la trop grande perméabilité de nos membranes en empêchant une excessivité de fluidité. En effet, le cholestérol assure la robustesse physique des membranes, et l'ancrage des récepteurs membranaires. Grâce à ses propriétés amphiphiles, le cholestérol s'insère dans la bicouche lipidique des membranes plasmiques où il s'associe aux protéines transmembranaires et aux sphingolipides de manière complexe et non homogène. Ainsi se formeront des microdomaines : les radeaux lipidiques. Ces radeaux lipidiques ont trois à cinq fois plus de cholestérol que les bicouches environnementales. Ils ont donc une structure plus ordonnée et plus compacte.

Il est également le précurseur des hormones essentielles à la régulation de la croissance (hormones stéroïdiennes) : le cortisol, l'œstradiol, la progestérone et la testostérone qui jouent un rôle essentiel dès la naissance.

Il constitue également le précurseur de la vitamine D3, seule vitamine à pouvoir être synthétisée par le corps humain. Elle participe à l'équilibre phosphocalcique en permettant la bonne absorption du calcium au niveau de la muqueuse intestinale et augmente la concentration des phosphates dans le sang. Elle contribuera donc à la bonne minéralisation du squelette et de la dentition. Elle permettra également le bon fonctionnement des défenses immunitaires (5).

Il est précurseur également de l'aldostérone, dont le rôle est de maintenir la volémie et la tension artérielle dans les valeurs physiologiques.

Les acides biliaires nécessaires pour digérer les graisses alimentaires sont aussi fabriqués à partir du cholestérol. En effet, cinq acides biliaires dérivés du cholestérol facilitent l'absorption digestive des graisses et agissent sur des facteurs de transcription (FXR, RXR, et LXR) qui eux-mêmes contrôlent la synthèse des corticostéroïdes et la synthèse de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2).

3. L'hypercholestérolémie

3.1. Qu'est-ce que l'hypercholestérolémie ?

L'hypercholestérolémie fait partie de la grande famille des dyslipidémies (ou anomalies lipidiques regroupant également les hypertriglycéridémies (augmentation isolée des triglycérides) et les hyperlipidémies mixtes (augmentation des triglycérides et du cholestérol). Ici, nous nous intéressons à l'hypercholestérolémie, la dyslipidémie la plus fréquente, qui est une augmentation isolée du cholestérol plasmatique. Cette élévation ne provoque aucun symptôme. Elle n'est pas une maladie en soi, mais du fait de son dépôt dans les artères, elle peut être cause d'une augmentation du risque pour plusieurs maladies cardiovasculaires.

3.2. Épidémiologie

Selon la dernière étude nationale de santé publique Esteban (6) (portant sur un échantillon représentatif de la population de France métropolitaine (hors Corse) qui inclue des adultes de 18 à 75 ans), l'hypercholestérolémie affectait 18,8 % des adultes français en 2006, et 19,3 % en 2015. La France reste l'un des pays avec une proportion d'adultes avec un LDL-cholestérol >1,6 g/l, élevé par rapport aux autres pays industrialisés.

3.3. Dépistages

3.3.1. Autotest

L'autotest du cholestérol est une mesure dans le sang capillaire semi-quantitative du cholestérol total. Par conséquent, HDL et LDL ne peuvent pas être distingués séparément. Les tests sont faciles à exécuter, on dépose une goutte de sang sur une bandelette puis on lit le résultat par colorimétrie (comparaison de la couleur de notre bandelette à celle de référence). Les résultats sont plus difficiles à lire. En effet, certains fabricants estiment que les résultats resteront « précis » à +/- 1 teinte. (+/- 25 mg/dl). Le délai maximal de lecture des résultats est court.

Après 30 secondes, la couleur changera et les mesures ne seront plus fiables. Cependant, le principal problème ici n'est pas le test lui-même, mais le taux de cholestérol total prévu.

Un cholestérol total élevé est certes un facteur de risque d'athérosclérose, mais ce n'est pas le seul. Le taux de cholestérol total ne peut à lui seul évaluer le risque cardiovasculaire. Il peut-être un peu élevé, mais ce n'est peut-être pas un problème pour les personnes de poids normal qui font de l'exercice et qui ne fument pas.

Cette mesure doit ensuite être incluse dans la détermination du profil lipidique total, y compris HDL, LDL et triglycérides. L'autotest de cholestérol n'est recommandé que dans une mesure limitée. Fondamentalement, le risque cardiovasculaire global doit être évalué, car il comprend de nombreux autres facteurs de risque (7).

3.3.2. Prise de sang

Le bilan lipidique (exploration d'une anomalie) est la première étape. Il est réalisé à partir d'une simple prise de sang. Elle se réalisera au laboratoire d'analyse en étant à jeun d'au moins 12 heures dès l'âge de 4 ans (8). Il est impératif d'effectuer la prise de sang en période d'alimentation habituelle, à distance d'une grossesse ou d'une maladie récente comme une infection ou un accident cardiaque.

Cette analyse est recommandée pour les patients ayant des risques cardiovasculaires, souffrant de maladies chroniques (diabète, insuffisance rénale chronique, maladie auto immune ou inflammatoire chronique), fumant, étant en surpoids, ayant des antécédents familiaux (maladie cardiovasculaire précoce survenue avant 55 ans chez le père ou un parent du premier degré, et avant 65 ans chez la mère ou une parente du premier degré ou d'anomalies du bilan lipidique sanguin), mais également pour tous les hommes au-delà de 50 ans, toutes les femmes au-delà de 60 ans et chez les femmes avant une nouvelle prescription de moyen de contraception hormonale.

Ce bilan aura pour but de déterminer les taux sanguins directs de cholestérol total (CT), de HDL-cholestérol (HDL-c) et de triglycéride (TG) (9). Le taux de LDL-cholestérol (LDL-c) sera quant à lui calculé par la formule de Friedwald :

$$\text{LDL-c} = \text{CT} - (\text{TG}/5) \text{ en mg/L ou } - (\text{TG}/2,2) \text{ en mmol/L}$$

Cependant cette estimation a des limites et ne peut être appliquée en cas de $\text{TG} > 4\text{g/l}$. Dans ce cas-là, une mesure directe des taux de LDL-cholestérol est recommandée.

En cas de résultat ne montrant aucune anomalie dans le bilan lipidique, une prise de sang tous les 5 ans sera suffisante. Si le diagnostic d'hypercholestérolémie est posé, dans ce cas-là, un suivi régulier est recommandé.

3.4. Facteurs de risques d'une hypercholestérolémie

Les facteurs de risques sont multiples, mais également s'additionnent, se renforcent et se multiplient les uns les autres.

Ils sont de deux types : les facteurs non modifiables pour lesquels l'homme ne peut avoir aucun impact et les facteurs modifiables propres tels que : le diabète, la sédentarité, l'obésité, le tabac, l'alimentation...

3.4.1. Facteurs de risques non modifiables

L'âge et le sexe

Les deux facteurs de risque non modifiables les plus importants sont l'âge et le sexe. Le cholestérol a tendance à augmenter avec l'âge. Jusqu'à 45 ans, la prévalence est plus importante chez les hommes que les femmes. L'athérosclérose est donc trois fois plus fréquente chez ces messieurs. Les maladies cardiovasculaires surviennent plus tard chez les femmes. Bien que très rares chez les personnes de moins de 50 ans, les femmes fumeuses prenant la pilule sont plus à risque. Au cœur de cette inégalité entre les sexes se trouve la protection hormonale, qui cesse après la ménopause.

Histoire familiale ou génétique

Le corps sécrète naturellement un excès de cholestérol. C'est ce qu'on appelle l'hyperlipidémie familiale. Cela est dû à des mutations génétiques. Elle peut être transmise par un ou les deux parents. Si vous héritez du gène d'un parent, votre taux de cholestérol sera deux à trois fois supérieur à la normale.

Et lorsque l'hyperlipidémie familiale est transmise par les deux parents, le taux de cholestérol peut être six fois plus élevé que la normale (10).

3.4.2. Facteurs de risques modifiables

Tabagisme

Premièrement, il provoque une détérioration des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne une accélération du processus artérioscléreux. De plus, il affecte les proportions et les niveaux de diverses formes de cholestérol dans le sang (11). Le tabagisme diminue également le HDL-cholestérol (12), entraîne une insulino-résistance, augmente les taux plasmatiques de mauvais cholestérol (LDL) en augmentant ses transporteurs, ainsi qu'une augmentation des triglycérides VLDL (13).

Le tabac, qu'il soit actif ou passif, tue 73 000 personnes chaque année en France et constitue la première cause de décès évitable, car particulièrement nocif pour le système cardiovasculaire, selon l'Association nationale pour la prévention de l'alcoolisme (ANPAA).

Les milliers de substances qui composent la fumée produite lors de la combustion du tabac, émise par les pipes, les cigares, les narguilés et même le tabac à chiquer, avec ou sans filtre, sont particulièrement nocives. Parmi une longue liste d'inhalants, seuls le mercure, l'arsenic, le polonium 210 et même le monoxyde de carbone sont mentionnés.

Fumer provoque une inflammation des vaisseaux sanguins. Cette inflammation favorise la déstabilisation de la plaque d'athérosclérose, leur rupture et les conséquences qui en découlent. En effet, lorsque les plaques d'athérosclérose sont rompues, elles déclenchent la formation de thrombus.

Diabète

Le diabète est reconnu comme un véritable facteur de risque cardiovasculaire à part entière, surtout lorsqu'il est déséquilibré. Il a tendance à faire baisser les niveaux de HDL-cholestérol et à augmenter les niveaux de triglycérides et de LDL-cholestérol. Des études ont montré des liens entre la résistance à l'insuline et d'autres conditions telles que la dyslipidémie, l'athérosclérose ou les maladies vasculaires (14). Par conséquent, le diabète et les maladies cardiaques présentent de nombreuses interrelations.

Obésité

Lorsque le surpoids et l'obésité ne sont pas génétiques ou purement médicaux, ils résultent généralement d'apports énergétiques supérieurs aux dépenses.

Cela devient d'un problème de plus en plus courant dans le monde à mesure que les gens deviennent de plus en plus sédentaires (manque d'activité physique) et mangent de moins en moins d'aliments sains. (10)

Sédentarité

Un mode de vie sédentaire signifie peu d'exercice, mais également peu d'activité physique comme la marche, le ménage, etc.

La sédentarité induit des conséquences dramatiques sur la santé. Elle contribue à la prise de poids, réduit la masse corporelle maigre, encourage le grignotage, réduit le temps de sommeil et entraîne une augmentation de la glycémie (4). L'activité physique régulière aide à contrôler le poids, à abaisser la tension artérielle et la glycémie et à améliorer le profil lipidique (15).

Hypercholestérolémie secondaire à un traitement

Certains médicaments à long terme affectent le taux de cholestérol. C'est notamment le cas des corticostéroïdes et des anti-inflammatoires stéroïdiens. Ces médicaments agissent sur les cellules du foie en augmentant leur métabolisme. Elles produisent alors plus de HDL-cholestérol et LDL.

3.5. Évaluation du risque cardiovasculaire

L'évaluation du risque cardiovasculaire consiste à répertorier tous les facteurs de risque cardiovasculaire pour en déduire la probabilité de complications cardiovasculaires.

Pour cette évaluation du risque cardiovasculaire, le concept de risque cardiovasculaire global individuel a été développé pour intégrer les principaux facteurs de risque affectant un individu afin d'aboutir à un résultat représentatif de son niveau de risque individuel. Cette évaluation aide à mieux désigner les stratégies de traitement.

Cette approche nécessite de préparer des tableaux pour enregistrer un certain nombre de paramètres de risque afin de les intégrer pour apprécier le risque global du patient.

Les premières tables sont issues de l'étude de Framingham (commençant en 1960 et portant sur la population américaine). D'autres outils ont été développés par la suite et il existe actuellement plusieurs échelles de notation validées pour évaluer le niveau global de RCV (risque cardio-vasculaire), comme l'algorithme PROCAM (*Prospective cardiovascular Münster study*, Allemagne), et ASCVD-Risk-Estimator (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*, États-Unis).

L'outil le plus adapté à la population européenne est le *Systematic Coronary Risk Estimation* (Score). Le Score est une évaluation du risque cardiocirculatoire (CV) adapté aux populations européennes, utilisée pour la prévention CV dans la pratique clinique. Il se base sur une étude de cohorte de 205 178 personnes (117 098 hommes et 88 080 femmes) de la population générale de douze pays européens. Ces données ont permis de développer un modèle qui calcule le risque de maladie cardiovasculaire mortelle pour les 10 ans qui suivent l'inclusion du patient sur la base des facteurs de risques principaux.

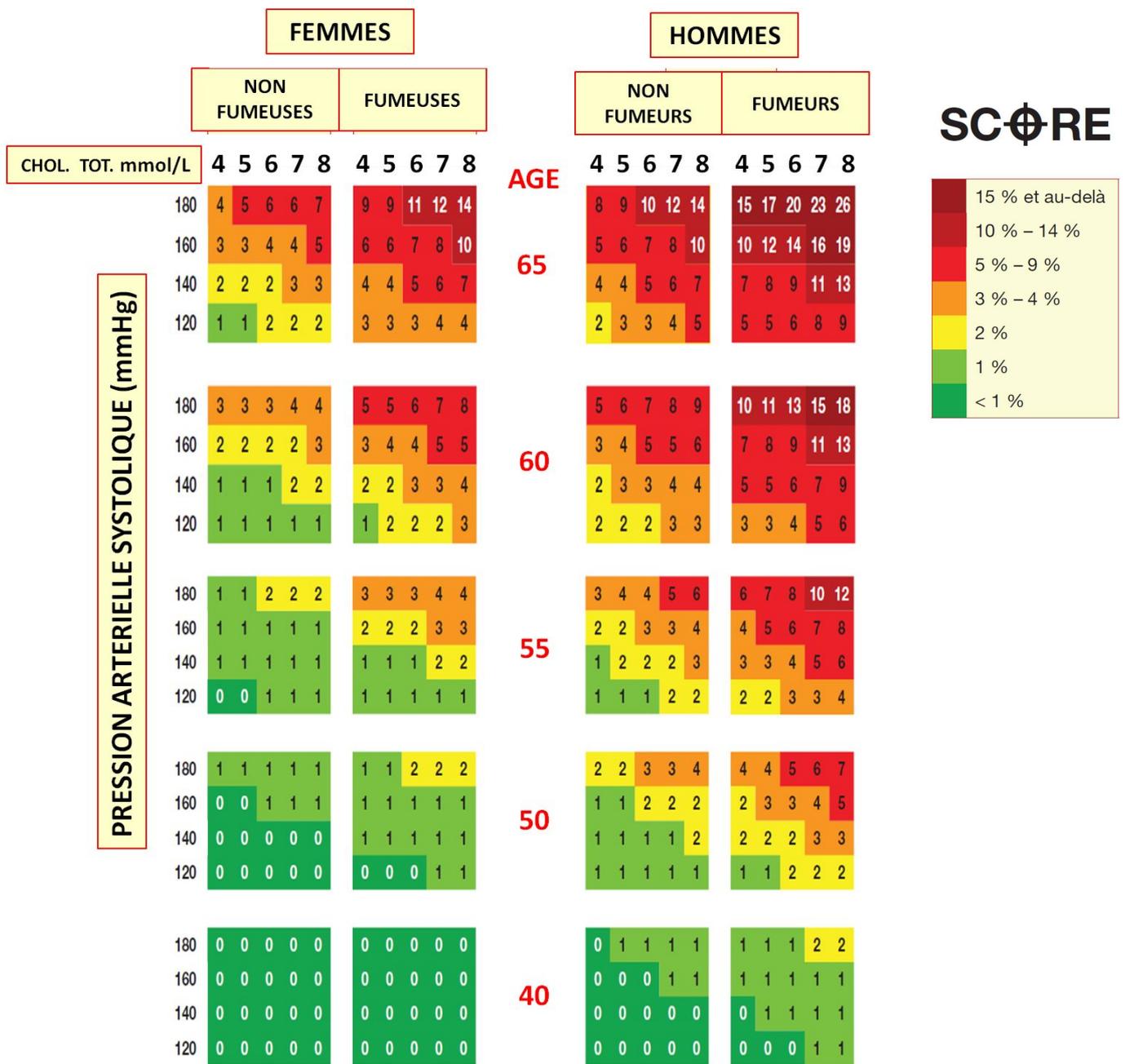


Figure 8 : Systematic Coronary Risk Estimation (Score)

En France, il sera donc utilisé sous les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) (16).

Le Score permettra donc d'établir le risque de survenue d'événement cardiovasculaire létal à 10 ans en fonction de son âge, son sexe, son taux de cholestérol, sa tension et l'usage du tabac. Il devra être utilisé pour les individus « sains », car il ne tient pas compte des facteurs comme : parents au premier degré ayant eu des problèmes cardiovasculaires jeunes, l'obésité ou la sédentarité, un taux de HDL-cholestérol trop bas ou de triglycérides trop élevés, de signes d'inflammation ou d'un état prédiabétique et en cas d'hypercholestérolémie familiale. Les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires symptomatiques ou de diabète sont donc considérées dès le départ comme des patients à haut risque et ne nécessitent pas de notation pour les décisions de traitement. Il en va de même pour les personnes présentant des facteurs de risque très élevés (cholestérol > 8 mmol/l, LDL-c > 6 mmol/l, tension artérielle > 180/110 mmHg). Les recommandations de *The European Society of Cardiology (ESC)* et de *The European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)* 2019 recommandent de calculer le risque cardiovasculaire à l'aide de Score chez les sujets asymptomatiques (prévention primaire), non porteurs des maladies ci-dessus et âgés de plus de 40 ans.

Lecture du diagramme :

1. Repérer le grand carré vous correspondant en fonction du sexe (homme ou femme), du statut tabagique (fumeur ou non-fumeur) et de l'âge (de 40 à 65 ans).
2. Dans un second temps à l'intérieur du grand carré, repérez le petit carré de couleur où vous vous positionnez en fonction de deux résultats : le taux de cholestérol (mmol/l) sur l'axe des abscisses, et la pression artérielle systolique (mmHg) sur l'axe des ordonnées.
3. Pour finir, lire le chiffre situé au centre de petit carré vous correspondant. La couleur et le chiffre indiquent le risque cardiovasculaire individuel. Ce risque augmente à mesure que la couleur passe du vert au rouge.

Le risque est faible avec un Score inférieur à 1 %, il est modéré au-delà de 1 % et est élevé au-delà de 5 % et très élevé au-delà de 10 %. Cependant, la présence de pathologies peut augmenter ce risque :

Chez un patient présentant un risque faible, la présence d'un diabète de type 1 ou 2 majore ce risque puisqu'il devient modéré. De même, le risque est également considéré élevé pour :

- Les patients diabétiques (type 1 ou 2) ou chez la personne âgée de moins de 40 ans avec au moins un facteur de risque CV associé ou l'atteinte d'un organe cible
- Les personnes âgées de 40 ans ou plus sans facteur de risque CV ni d'atteinte d'organe cible
- Les patients ayant une insuffisance rénale chronique modérée
- Les patients ayant une hypertension artérielle (TA).

On pourra alors grâce au Score de chaque patient définir un objectif individuel de LDL-cholestérol et donc adapter au mieux la prise en charge.

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

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de la stratégie thérapeutique en fonction des niveaux de risque cardiovasculaire

Depuis 2019, l'utilisation du score CAC (*Coronary Artery Calcium*) (17) en tomodensitométrie sans injection a gagné en importance dans la stratification du risque cardiovasculaire. Disponible depuis environ 20 ans, le test est un scanner de 10 minutes qui vérifie les dépôts de calcium dans les artères qui irriguent le cœur (artères coronaires).

Les dépôts de calcium indiquent la présence de plaque coronarienne ou d'athérosclérose. Le test ne nécessite pas d'injections, crée moins d'expositions aux rayonnements que les mammographies conventionnelles et est largement disponible et peu coûteux.

Le Score permet d'orienter la prescription des statines. La mise sous traitement est désormais recommandée pour les patients de plus de 55 ans. Cependant, si le score est supérieur à 100, quel que soit l'âge ou si le score CAC est compris entre 1 et 99 la mise sous statines sera nécessaire.

4. Les complications du cholestérol

L'hypercholestérolémie au long court peut être la cause de multiples complications. Notamment avec les plaques d'athérome qui se forment progressivement sur les parois des artères ce qui conduit à une mauvaise circulation. Une autre conséquence est l'augmentation de la pression artérielle et la réduction du flux sanguin vers le cœur.

4.1 L'athérosclérose

4.1.1. Définition de l'athérosclérose et conséquences

Selon l'OMS, l'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de grand et moyen calibre, consistant en une accumulation segmentaire de lipides, de mucopolysaccharides, de sang, de protéines, de tissu fibreux et de dépôts calciques, avec remaniement de la média.

Elle résulte d'un processus lent, complexe, faisant intervenir de nombreux facteurs de risques génétiques et environnementaux ainsi qu'une inflammation systémique de bas grade agissant en synergie pour favoriser le développement des lésions. Entre la lésion initiale microscopique et la formation d'une plaque d'athérome voire l'obstruction complète de l'artère, il se passe un certain nombre d'années où le patient reste asymptomatique. L'atteinte coronarienne a deux expressions cliniques : d'une part, l'angine de poitrine (souffrance du muscle cardiaque par insuffisance d'apport en oxygène lié à la réduction du débit sanguin), d'autre part, lorsque la plaque se rompt, l'infarctus du myocarde (nécrose d'une petite partie du muscle cardiaque privée d'apport en sang et donc d'oxygène).

Selon sa localisation, la plaque d'athérome peut également provoquer un AVC, un infarctus mésentérique ou une artérite oblitérante des membres inférieurs (18).

4.1.2. Mécanisme physiopathologique

Il est possible d'établir la chronologie des événements de l'athérosclérose : en premier on observe l'infiltration lipidique (LDL cholestérol en excès dans le sang). Ensuite, une fois pris au piège dans la paroi artérielle, les LDL subissent des modifications oxydatives (LDL oxydés), qui les rendent toxiques. Ces LDL oxydés activent l'endothélium qui va alors recruter des monocytes : l'étape cruciale de l'évolution de la maladie est liée à l'infiltration de monocytes sous la paroi interne des artères. Ces cellules se différencient alors en macrophage afin

d'éliminer ces LDL oxydés, mais n'y arrivent pas en partie à cause de l'oxydation qui modifie leur structure. Les macrophages se gorgent de LDL oxydés qu'ils n'arrivent pas à dégrader et se transforment en cellules spumeuses remplies de lipides. C'est la formation de la strie lipidique, très pro-inflammatoire. Ainsi la réaction inflammatoire locale s'autoentretient (la production de cytokines) et favorise le développement puis la fragilisation de la plaque. Les cellules musculaires de la paroi vasculaire migrent à leur tour pour former la plaque fibro-lipidique. Puis on observe une accumulation de lipides extracellulaires et dépôt de calcium la plaque devient sténosante et calcifiée ce qui la rend plus fragile. Lorsque la plaque se rompt, elle expose le collagène et le facteur tissulaire du sous endothélium, déclenchant une thrombose (18). (Figure 9 : Coupe d'une artère avec plaque d'athérome

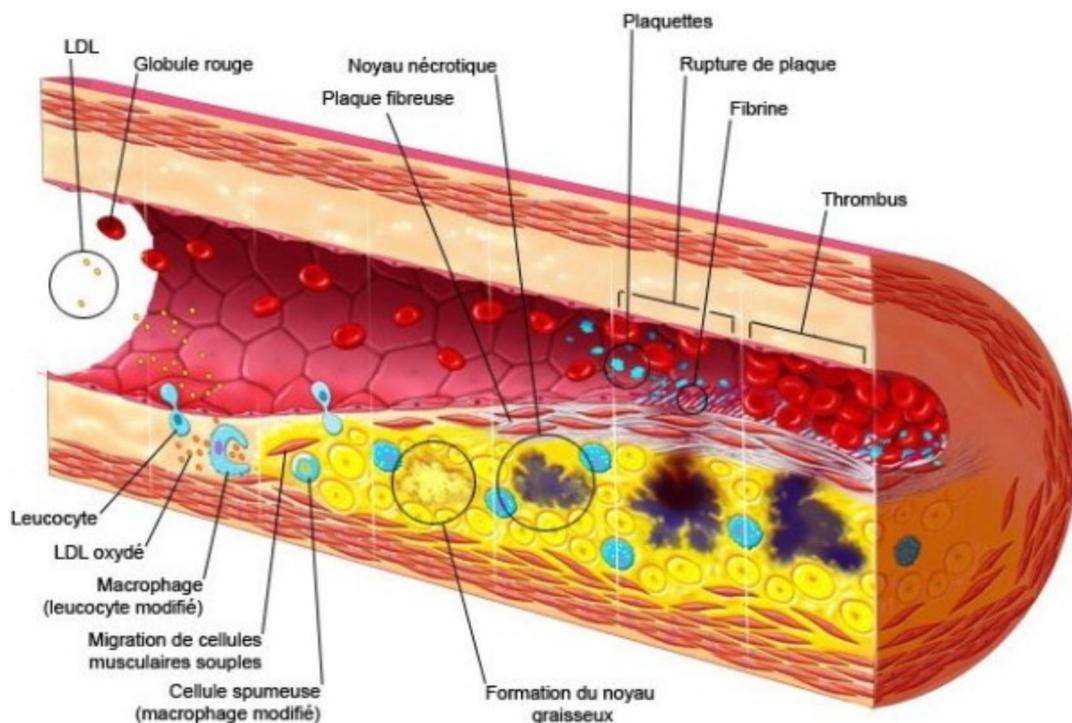


Figure 9 : Coupe d'une artère avec plaque d'athérome

4.2. L'évolution de l'athérosclérose

4.2.1. Atteinte coronarienne : l'angine de poitrine

Certaines personnes peuvent développer une angine de poitrine, provoquée par la réduction du flux sanguin vers le cœur due à la présence de la plaque qui fait saillie dans la lumière des vaisseaux.

L'angine de poitrine, ou angor, se manifeste par une douleur caractéristique provoquée par un manque d'apport sanguin et donc d'oxygène vers le myocarde. La douleur ressemble à une sensation d'oppression dans la poitrine derrière le sternum qui dure quelques minutes et s'arrête lorsque le mouvement s'arrête.

4.2.1.1. Infarctus du myocarde et Accident Vasculaire Cérébrale (AVC)

L'athérosclérose peut s'aggraver lors de l'apparition brutale d'un caillot : une plaque se fissure c'est alors que le caillot se forme et obstrue l'artère, la totalité de l'artère se bouche ce qui provoque la thrombose, un accident aigu (syndrome coronarien aigu).

Lorsque cet accident survient au niveau des artères coronaires, il provoque une ischémie : affection aiguë caractérisée par un manque d'apport d'oxygène aux tissus dû à une perturbation de la circulation sanguine au niveau artériel. Privé de sang dans le segment concerné, le muscle cardiaque se nécrose, c'est alors l'infarctus du myocarde ou du cerveau (AVC).

Ce type d'accident aigu peut survenir dans d'autres artères qui irriguent d'autres tissus, et les conséquences sont multiples. La soi-disant « mort subite » peut survenir dans les 24 heures suivant une crise cardiaque.

4.2.1.2. Infarctus mésentérique aiguë : « ischémie mésentérique aiguë »

Largement méconnu l'infarctus mésentérique est une urgence vitale. Ce phénomène est semblable à celui des accidents vasculaires. La plaque d'athérome ralentit progressivement le débit sanguin artériel jusqu'à provoquer une thrombose aiguë de la plaque d'athérome. Les vaisseaux sanguins artériels ainsi que les veines qui irriguent l'intestin seront partiellement ou totalement obstrués par les caillots sanguins. L'artère mésentérique supérieure est principalement concernée.

La muqueuse intestinale est très sensible à cette diminution, car elle nécessite un important débit sanguin. Le manque de sang provoque la libération de bactéries, de toxines et de médiateurs vasoactifs entraînant une dépression myocardique, une défaillance multiviscérale puis l'intestin nécrose (19).

C'est la cause la plus fréquente de résection intestinale étendue chez l'adulte (20).

4.2.1.3. Artérite oblitérante des membres inférieurs

La formation des plaques dans les artères a des conséquences sur tout l'organisme. Ainsi les personnes concernées peuvent rencontrer des difficultés à se déplacer à cause de douleurs aux jambes : on parle de maladie artérielle périphérique.

L'artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) correspond à une obstruction partielle ou complète des artères des jambes. Dans ce trouble, l'apport de sang et d'oxygène aux membres est réduit, laissant les muscles avec un apport d'oxygène insuffisant : c'est l'ischémie.

Dans 90 à 95 % des cas, l'artérite est principalement causée par l'accumulation de cholestérol dans certaines artères. Ces dépôts forment des plaques d'athérosclérose sur les parois internes des artères, provoquant une réponse inflammatoire (athérosclérose) (21).

Actuellement, la définition de l'AOMI est basée sur la diminution des pressions distales aux chevilles avec diminution de l'indice de pression à la cheville $IPSc < 0,90$ au repos (22).

L'AOMI peut toucher partiellement ou globalement les membres inférieurs : jambe, cuisse et pied.

C'est une maladie systémique qui reste longtemps asymptomatique (deux tiers des patients) avant de se manifester. Elle est donc sous-diagnostiquée et sous-traitée alors qu'elle est parfois à l'origine de complications sévères.

Deuxième partie :
Les traitements allopathiques

II. Les traitements allopathiques

1. Historique des traitements dans la lutte du cholestérol

En 1954, le chercheur français Jean Cottet a découvert que les ouvriers agricoles auvergnats qui inhalaient des pesticides avaient un taux de cholestérol plus bas.

Alors 1964, l'Organisation mondiale de la santé a chargé Michael Oliver d'organiser une étude clinique pour évaluer les effets du clofibrate, une molécule dérivée des pesticides cités ci-dessus sur la prévention des crises cardiaques chez 15 000 hommes européens présentant un taux de cholestérol élevé. La prise de clofibrate a augmenté la mortalité, ce qui a mis fin brutalement à sa carrière.

Plus tard, le laboratoire français Fournier commercialise le Fénofibrate, sous le nom de Lipanthyl, sans même avoir mené d'études prouvant son efficacité. L'argent économisé est alors investi dans la promotion du produit directement auprès des médecins, faisant de Lipanthyl le leader du marché. Les budgets pharmaceutiques pour le cholestérol sont TRÈS importants et la recherche industrielle s'intéresse déjà à d'autres médicaments qui semblent prometteurs : les statines.

Les statines ont été commercialisées au début des années 1990. Elles ont été largement annoncées, prescrites et utilisées depuis le début, mais, comme le Lipanthyl, les connaissances de leurs effets sur les maladies cardiovasculaires étaient parcellaires.

Cependant, en 1994 et 1995, les résultats de deux grands essais cliniques ont été publiés coup sur coup. Ils ont constaté que la simvastatine protégeait les patients cardiaques ayant déjà eu une crise cardiaque (prévention secondaire) et que la pravastatine réduisait la mortalité cardiovasculaire chez les hommes présentant un taux de cholestérol élevé associé à d'autres facteurs de risques cardiovasculaires (prévention primaire). La réduction de la mortalité cardiovasculaire atteint 30 % (23).

Cela a marqué le début d'une ère de rêve pour les statines et leurs fabricants. Les ventes annuelles de ces médicaments s'élèvent à des dizaines de milliards de dollars.

En 1999, une équipe française dirigée par Michel de Lorgeril a publié un article. Ces chercheurs ont eu l'idée de modifier l'alimentation des victimes d'infarctus pour éviter les récurrences (prévention secondaire). Au lieu de suivre un régime visant à réduire le cholestérol, ils ont opté pour un régime naturel connu pour avoir le plus faible risque de crise cardiaque : « le régime méditerranéen ». Ils ont obtenu une réduction des récurrences de crises cardiaques de plus de 50 % (24).

Petit à petit, de nouvelles théories commencent donc à s'infiltrer dans la communauté scientifique (23).

2. Stratégie de la prise en charge de l'hypercholestérolémie isolée

La stratégie de la prise en charge l'hypercholestérolémie isolée dépendra du risque CV de chacun. Lorsque le seuil d'intervention de LDL-cholestérol a été fixé, l'objectif est donc de rester avec une concentration en LDL-cholestérol en dessous de celui-ci.

Pour les individus avec un LDL-cholestérol n'atteignant pas leur objectif, il n'y aura pas de traitements médicamenteux, mais une modification du mode de vie devra être envisagée avec les bonnes pratiques des règles hygiéno-diététiques qu'on abordera plus tard. Seulement, si le risque est élevé, un traitement hypolipémiant y sera associé.

Quant aux patients avec un risque faible ou modéré, un traitement sera associé si au bout de trois mois aucune amélioration n'a pu être observée. On introduira donc en deuxième intention un traitement hypolipémiant avec en première ligne les statines.

Les statines recommandées sont l'atorvastatine et la simvastatine (25). Le choix de la dose se fait en tenant compte du niveau initial du LDL-cholestérol du patient, du niveau initial du risque cardiovasculaire et de l'objectif visé.

Choix de la statine

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

Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)

 Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)

 Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : > 40 %)

 Hors AMM/non recommandé

✓ : statines les plus efficaces.

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

Tableau 2 : Choix de la statine en fonction du risque cardiovasculaire

Lorsque le seuil d'intervention de LDL-cholestérol fixé est non atteint, il est recommandé d'intensifier le schéma thérapeutique avec une augmentation jusqu'à la dose maximale tolérée ou une substitution par une statine plus puissante. Si malgré cela l'objectif reste non atteint, il est recommandé d'y associer l'Ezetimibe ou en dernier choix la Cholestyramine.

3. Les statines

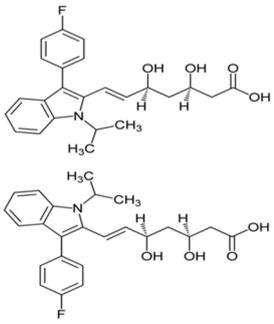
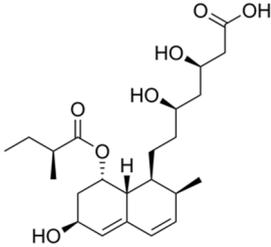
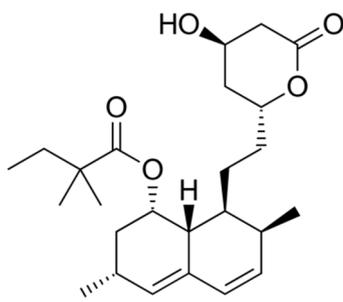
3.1. Le marché des statines en France

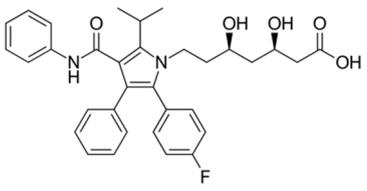
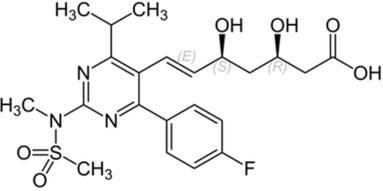
Lorsqu'un taux élevé de cholestérol plasmatique s'est avéré être un facteur de risque majeur de maladie cardiovasculaire, de nouveaux agents ont été recherchés pour réduire le cholestérol plasmatique, en particulier le LDL-cholestérol (LDL-c) (26). Étape clé de la cascade biosynthétique du cholestérol, l'enzyme HMG-CoA réductase était une cible logique pour abaisser la biosynthèse du cholestérol et par conséquent les taux de LDL-cholestérol.

Les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A(HMG-CoA) réductase, ou statines, sont des molécules largement prescrites.

Connue pour abaisser le cholestérol plasmatique des lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol), l'une de ses indications est la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires chez les patients après évaluation du risque cardiovasculaire selon l'échelle Score.

En France, cinq statines sont commercialisées : atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine et la simvastatine.

Formule chimique et DCI	Nom commercial français	Date de commercialisation	Posologie
<p>Fluvastatine</p>  <p>The image shows two chemical structures of Fluvastatine. The top structure is the (S)-enantiomer, and the bottom structure is the (R)-enantiomer. Both structures consist of a pyridine ring substituted with a methyl group and a 4-fluorophenyl group, connected via a propene bridge to a dihydroxybutanoic acid side chain.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Fractal[®] 20, 40 ou 80 mg</u> commercialisé par Pierre Fabre • <u>Lescol[®] 20, 40 ou 80 mg</u> commercialisé par Novartis 	<ul style="list-style-type: none"> • 1995 (20 et 40 mg) 2002 (80 mg LP) • 1995 (20 et 40 mg) 2002 (80 mg LP) 	<p>20 mg/jour pdt 4 à 6 semaines, puis augmenter si besoin par paliers de 20 mg toutes les 4 semaines</p> <p>Dose max=80 mg/jour</p>
<p>Pravastatine</p>  <p>The image shows the chemical structure of Pravastatine, a statin with a hexahydronaphthalene core, a hydroxyl group, and a side chain containing a dihydroxybutanoic acid moiety.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Elisor[®] 20 ou 40 mg</u> commercialisé par Bristol Myers Squibb • <u>Vasten[®] 20 ou 40 mg</u> commercialisé par Aventis 	<ul style="list-style-type: none"> • 1989 (20 mg) 1999 (40 mg) • 1989 (20 mg) 1999 (40 mg) 	<p>10 mg/jour pdt 4 à 6 semaines, puis augmenter par paliers de 10 mg toutes les 4 semaines</p> <p>Dose max = 40 mg/jour</p>
<p>Simvastatine</p>  <p>The image shows the chemical structure of Simvastatine, a statin with a hexahydronaphthalene core, a hydroxyl group, and a side chain containing a dihydroxybutanoic acid moiety with a methyl group on the butanoic acid part.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lodales[®] 5, 20 ou 40 mg</u> commercialisé par Sanofi-Synthelabo • <u>Zocor[®] 5, 20, 40 mg</u> commercialisé par MSD-Chibret 	<ul style="list-style-type: none"> • 1989 (20 mg) 1992 (5 mg) 2003 (40 mg) • 1988 (20 mg) 1992 (5 mg) 2002 (40 mg) 	<p>5 à 10 mg/j pdt 4 à 6 semaines, puis augmenter si besoin par paliers de 5 mg toutes les 4 semaines</p> <p>Dose max = 40 mg/jour</p>

<p>Atorvastatine</p> 	<p>• <u>Tahor[®] 10, 20 ou 40 mg</u> commercialisé par Pfizer</p>	<p>• 1997</p>	<p>10 mg/j pdt 4 semaines, puis augmenter si besoin par paliers de 10 mg toutes les 4 semaines</p> <p>Dose max = 80 mg/jour en 2 prises</p>
<p>Rosuvastatine</p> 	<p>• <u>Crestor[®] 5, 10 ou 20 mg</u> commercialisé par AstraZeneca</p>	<p>• 2009</p>	<p>Dose initiale 5 à 10 mg par jour</p> <p>Dose max = 40 mg/jour</p>

3.2. Propriétés communes

Les statines sont des hypocholestérolémiants indiqués dans le traitement de l'hypercholestérolémie essentielle pure (type IIa) et de l'hyperlipidémie combinée (type IIb). Étant donné que le cholestérol utilisé pour produire les lipoprotéines athérogènes (VLDL et LDL) est principalement endogène, elles agissent en inhibant la synthèse du cholestérol par le foie.

Les statines forment une famille de thérapeutiques qui agissent en inhibant de manière compétitive l'HMG-CoA réductase, enzyme qui permet la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate, étape limitante de la synthèse du cholestérol par les cellules. Elles se substituent au niveau du site catalytique de l'enzyme à son substrat naturel. Cette inhibition stimule secondairement l'expression des récepteurs LDL, permettant l'entrée dans les cellules cibles. Cela diminue donc le taux de cholestérol total, des LDL, des triglycérides et des VLDL et augmente légèrement le HDL.

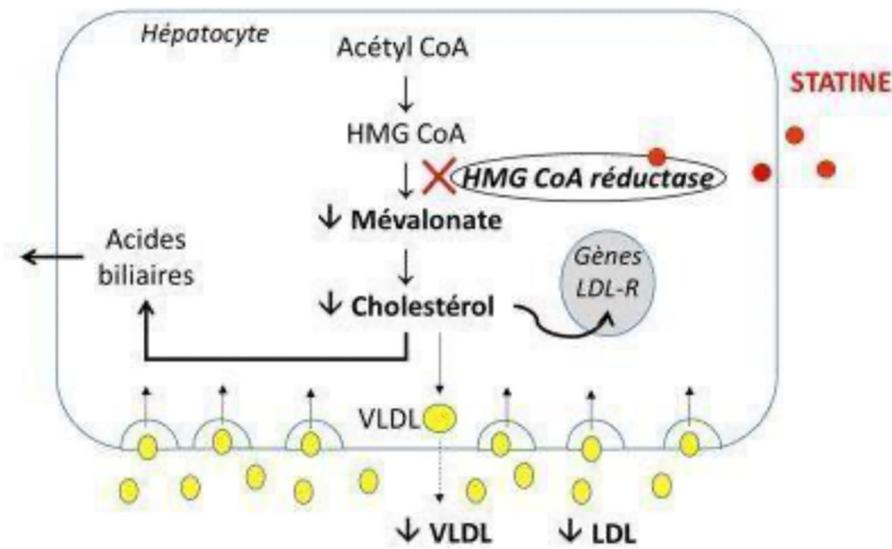


Figure 10 : Mécanisme d'action des statines

Elles ont également un effet protecteur contre les maladies cardiovasculaires, elles permettent de réduire le risque d'événement cardiovasculaire de 15 à 23 %, le taux de mortalité est réduit de 10 % toutes causes confondues (27).

Les statines sont bien tolérées en termes d'utilité clinique, mais une toxicité musculaire et hépatique peut être observée. Une surveillance spéciale doit être menée pour la fonction hépatique et la survenue d'effets musculaires indésirables.

La prescription de ces médicaments doit être limitée à des indications strictes établies par les agences réglementaires. En particulier, ces molécules ne sont pas indiquées dans l'hypertriglycéridémie.

3.2. Pharmacocinétique

Elles sont toutes administrées par voie orale sous leur forme active, à l'exception de la Simvastatine, une prodrogue inactive, activée par hydrolyse non spécifique par les carboxylestérases présentes dans l'intestin. L'une des propriétés pharmacocinétiques des statines est leur puissant effet de premier passage hépatique. Plusieurs transporteurs membranaires d'influx (dont l'*Organic Anion Transporter Polypeptide 1B1 [OATP1B1]*) sont impliqués dans ce phénomène.

De plus, toutes les statines (à l'exception de la pravastatine) subissent un métabolisme hépatique important *via* le cytochrome P450 : CYP3A4 (simvastatine, atorvastatine), CYP2D6 et CYP2C9 (fluvastatine, rosuvastatine). Enfin, certains métabolites de la simvastatine et de l'atorvastatine présentent une activité pharmacologique anti-HMG-CoA réductase et jouent ainsi un rôle non négligeable dans l'efficacité thérapeutique de ces médicaments. (28)

Characteristic	Atorvastatin	Cerivastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin
Prodrug absorption (%)	No Rapid	No No data	No 98	Yes 30	No 35	Yes 60–85
Bioavailability (F) (%)	12	60	24	<5	17	<5
Excretion (%)						
Urine	<2	24	5	10	20	13
Feces	>98	70	90	83	70	60
Half-life (hours)	14 (parent)	2–3	<1	3–4	1.8	3
Protein binding (%)	≥90	>99	98	>95	50	95
CYP substrate	CYP3A4	CYP3A4 CYP2C8	CYP2C9	CYP3A4	Sulfation	CYP3A4
Major metabolites contributing to lipid-lowering effects	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes
Lipophilicity	Lipophilic	Lipophilic	Hydrophilic	Lipophilic	Hydrophilic	Lipophilic

Data from (6–11,26,27).

CYP = cytochrome P450; F = fraction/percentage of active drug reaching systemic circulation.

Tableau 3 : Différences pharmacocinétiques entre les statines

3.3. Effets cliniques

Le principal effet des statines est la réduction des concentrations plasmatiques du taux de LDL ainsi que du taux de LDL-cholestérol, du taux de cholestérol total et des taux d'ApoB. L'efficacité biologique repose principalement sur la diminution du taux de LDL-cholestérol. Cela dépend à la fois de la molécule utilisée et de son dosage.

Le tableau présente les différents résultats obtenus sur la baisse du LDL-cholestérol selon la statine utilisée et son dosage. L'augmentation des doses de statines peut réduire considérablement le LDL, mais cela a des limites, car la réduction supplémentaire du LDL est moindre avec l'augmentation des doses. Des réductions supplémentaires du LDL-cholestérol étaient en moyenne de 6 % pour chaque doublement de dose. Les six statines sont efficaces pour réduire le LDL-cholestérol et les triglycérides et augmenter légèrement le HDL-cholestérol, mais l'ampleur de l'effet de réduction du LDL-cholestérol varie selon la statine et la dose (Tableau 4 : Variation en pourcentage de la concentration plasmatique de cholestérol à lipoprotéines de basse densité avec les posologies approuvées des six statines actuellement disponibles chez les patients atteints d'hypercholestérolémie) (29).

Statin	Dose (mg/day)	LDL Cholesterol (%)	Source (Référence)
Atorvastatin	10	-38	(13)
	20	-46	
	40	-51	
	80	-54	
Pravastatin	10	-19	(13)
	20	-24	
	40	-34	
Simvastatin	10	-28	(13,19)
	20	-35	
	40	-41	
	80	-46	
Fluvastatin	20	-17	(13,14)
	40	-23	
	80*	-36	
Lovastatin	20	-29	(13)
	40	-32	
	80	-48	
Cerivastatin	0.3	-31	(15-18)
	0.4	-36	
	0.8	-45	

Tableau 4 : Variation en pourcentage de la concentration plasmatique de cholestérol à lipoprotéines de basse densité avec les posologies approuvées des six statines actuellement disponibles chez les patients atteints d'hypercholestérolémie

3.4. Effets indésirables

Les statines sont de nos jours de plus en plus utilisées dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Cependant, leur utilisation à long terme et leurs objectifs prophylactiques contre ces maladies nécessitent un profil de résistance irréprochable.

Avec l'augmentation significative des prescriptions de statines, il a été constaté une augmentation parallèle des rapports d'effets secondaires. Le retrait de la cérivastatine en août 2001 montre seulement que les statines ne sont pas des molécules anodines. Comme pour tout médicament, il existe toujours des risques de préjudices associés à l'effet thérapeutique recherché.

Malgré leur efficacité globale dans la réduction des événements cardiovasculaires chez les patients à risque, les statines présentent une forte variabilité interindividuelle dans la réduction des taux de LDL-cholestérol ainsi que dans le développement d'effets secondaires (28).

Les effets secondaires qualifiés de graves restent rares (inférieur à 1 % des patients) et surviennent surtout à fortes doses (30) : augmentation des enzymes hépatiques (transaminases), atteinte musculaire (atteinte musculaire, destruction des tissus musculaires).

3.4.1. Augmentations des enzymes hépatiques

Les statines comportent un risque de toxicité hépatique. Ce risque a été observé pour toutes les molécules et semble dose-dépendant (31).

En effet, les statines font partie des médicaments qui subissent un métabolisme dans le foie et qui ont donc le potentiel d'affecter négativement la fonction hépatique en induisant soit des modifications cholestatiques, soit des élévations des niveaux d'aminotransférase (31).

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase varient dans leur degré de concentration hépatique en raison de leurs différentes caractéristiques lipophiles et de leurs coefficients de partage dans le compartiment tissulaire. Cependant, le degré de dysfonctionnement hépatique associé aux divers inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase semble être similaire lorsqu'il est analysé dans les essais cliniques et les études de sécurité.

Leurs utilisations sont associées à de légères élévations des taux d'aminotransférases circulantes chez environ 1 à 3 % des patients. Une toxicité hépatique significative a été définie arbitrairement comme une élévation des taux d'ALT et d'AST supérieure à trois fois la normale sur deux mesures successives. (Tableau 5)

Trial	Drug	Proportion of patients in study group with abnormal LFTs (%)
AFCAPS/TexCAPS ^[39]	Lovastatin	0.6
CARE ^[40]	Pravastatin	3.1
LIPID ^[4]	Pravastatin	2.1
WOSCOPS ^[41]	Pravastatin	1.2
4S ^[3]	Simvastatin	0.9

a Defined as aminotransferase levels >3 times upper limit of normal.

AFCAPS/TexCAPS = Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; **CARE** = Cholesterol and Recurrent Events; **LIPID** = Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; **WOSCOPS** = West of Scotland Coronary Primary Prevention Study; **4S** = Scandinavian Simvastatin Survival Study.

Tableau 5: Anomalies des tests de la fonction hépatique (LFTs) dans les principaux essais cliniques

Des preuves ont démontré que les altérations de la fonction hépatique associées aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase semblent être liées à la dose, mais réversible lorsque l'agent est arrêté. Cependant, dans aucun des essais, l'incidence des anomalies hépatiques (LFT *Liver function tests*) anormales dans le groupe actif n'était significativement différente de celle du groupe placebo.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peut être associée à de légères élévations des taux d'aminotransférase, mais n'a pas été définitivement corrélée à une morbidité sévère impliquant une altération de la fonction hépatique, soulignant le rapport bénéfice/risque avantageux des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Bien que l'hépatite aiguë est une exception (0,5/100 000 patients-années) (32), par précaution, les transaminases devront être mesurées avant le début du traitement par statine, puis après trois mois de traitement, par la suite on les dosera annuellement.

3.4.2. Atteinte musculaire

Les lésions musculaires, allant de la simple myalgie ou de la faiblesse musculaire jusqu'à la rhabdomyolyse, sont l'un des effets secondaires les plus courants des statines. Ces symptômes musculaires sont la principale cause de non-adhérence et d'arrêt du traitement.

L'incidence des myopathies sévères est faible et touche moins de 0,1 % des patients. Inversement, les symptômes bénins sont beaucoup plus fréquents avec jusqu'à 7 % des patients ambulatoires sous statines (33). Néanmoins, les facteurs de risque de l'apparition de lésions musculaires légères à modérées sont encore mal connus. De plus, les symptômes musculaires légers sont souvent négligés par les médecins, et leur fréquence est certainement sous-estimée.

L'étude Primo (33) est une enquête d'observation à l'échelle nationale des associations possibles entre les caractéristiques démographiques des patients sous traitement de statines à forte dose et l'apparition d'effets secondaires musculaires. Cette étude inclut 7 924 patients âgés de 18 à 75 ans. Les patients étaient inclus s'ils s'étaient vu prescrire un traitement par statine à forte dose (fluvastatine 80 mg ; atorvastatine 40 ou 80 mg ; pravastatine 40 mg ; ou simvastatine 40 ou 80 mg) pendant au moins trois mois avant l'étude. Les patients ont également été inclus si leur régime avait été ajusté (arrêt des statines ou réduction de dose) au cours des trois derniers mois en raison de douleurs musculaires.

Les caractéristiques démographiques des patients avec et sans symptômes musculaires évalués dans l'étude Primo sont présentées dans le Tableau 6. L'âge médian de l'ensemble de la population était de 58,4 ans \pm 10,8 ans, les hommes étaient presque deux fois plus nombreux que les femmes et les patients avaient tendance à être en surpoids (masse corporelle moyenne indice [IMC]= 27 kg/m²). La seule différence démographique significative observée entre les deux sous-groupes était le pourcentage moyen de graisse corporelle, qui était plus faible chez ceux signalant des symptômes musculaires que chez ceux sans symptômes (28,8 % contre 29,7 % ; P = 0,004). Aucune différence parallèle n'a été observée dans l'IMC moyen ou le pourcentage de sujets obèses. Il n'y avait pas de différence significative sur l'âge moyen, l'âge analysé par quintiles, le pourcentage de sujets âgés de plus de 65 ans, ou le sexe-ratio entre les patients présentant des symptômes musculaires et les patients asymptomatiques.

Characteristic	Patients without muscular symptoms (N = 7092)	Patients with muscular symptoms (N = 832)
Age, years	58.4 ± 10.8	58.7 ± 10.9
Patients aged > 65 years, N (%)	2131 (30.2%)	262 (31.6%)
Sex, % male	64.9%	66.1%
BMI, kg/m ²	27.3 ± 4.4	27.1 ± 4.4
Obese ^a patients, N (%)	1556 (22.2%)	175 (21.3%)
Body fat mass, %	29.7 ± 7.9	28.8 ± 8.0
Current smokers, N (%)	1066 (20.1%)	107 (16.8%)
Alcohol consumption, N (%)		
<2 drinks per day (<20 g/day)	4491 (67.3%)	523 (66.7%)
2-4 drinks per day (20-40 g/day)	1706 (25.6%)	205 (26.2%)
>4 drinks per day (>40 g/day)	477 (7.1%)	56 (7.1%)
Co-medications (>2 concomitant), N (%)	4601 (65.8%)	559 (68.8%)
Beta-blockers	2126 (30.0%)	251 (30.2%)
Antidiabetic agents	1178 (16.6%)	118 (14.2%)
Anxiolytics	992 (14.0%)	103 (12.4%)
Antidepressants	568 (8.0%)	44 (5.3%)
Corticosteroids	48 (0.7%)	6 (0.7%)

BMI: body mass index.

Data are presented as mean ± SD unless otherwise stated. Percentage values are expressed as a percentage of the total number of patients with or without symptoms as appropriate, excluding patients with missing values.

^aObesity was defined as body mass index >30 kg/m²

^bRegular physical activity ranged from hobby-based activities such as walking and gardening to weekly practice of endurance sports such as jogging or cycling.

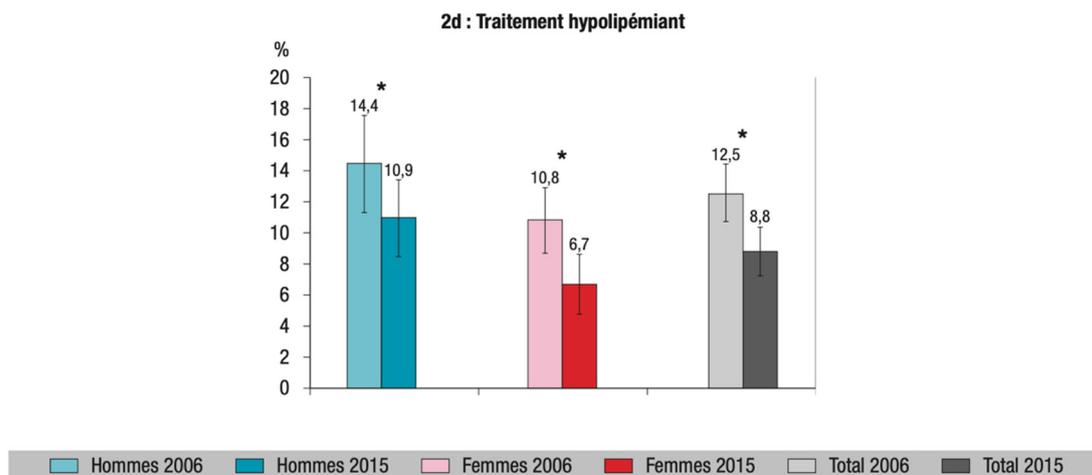
Tableau 6 : Caractéristiques démographiques et initiales des patients avec et sans symptômes musculaires dans l'étude Primo

Ainsi, ici, aucune association n'a pu être observée.

3.5. La prescription de statine en France

D'après l'étude Esteban (6) en France, les statines étaient le traitement le plus fréquent (au moins une délivrance chez 83,4 % des adultes traités), suivies par les fibrates (15,1 %). Ces deux traitements étaient associés chez 1,3 % des personnes. Un autre traitement (ézétimibe, acides gras oméga-3 ou colestyraline) était délivré chez 11,1 % des personnes, associé à une statine dans 65,7 % des cas.

On constate que ces dernières années la proportion d'adultes traités par hypolipidémiant a considérablement diminué. En effet, de 2006 à 2015 la prescription d'hypolipidémiant a diminué de 29,6 % (Figure 11: Évolution, en fonction du sexe, de la proportion d'adultes de 18-74 ans avec un traitement hypolipémiant, entre ENNS-2006 et Esteban 2015. France Métropolitaine).



* Différence statistiquement significative (p-value standardisée <0,05). Les tests ont été effectués sur les valeurs de 2006 standardisées sur la population d'Esteban (cf. Méthodes statistiques).

Figure 11: Évolution, en fonction du sexe, de la proportion d'adultes de 18-74 ans avec un traitement hypolipémiant, entre ENNS-2006 et Esteban 2015. France Métropolitaine

4. Les autres traitements

4.1. L'ézétimibe

L'ézétimibe est un traitement de seconde intention utilisé comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire non contrôlée par une statine seule. L'ézétimibe appartient à une nouvelle classe de médicaments hypolipémiants qui inhibent sélectivement l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire au niveau de son transporteur entérocytaire (NPC 1L1), responsable de l'absorption intestinale du cholestérol.

L'ézétimibe se localise sur la bordure en brosse de l'intestin grêle, inhibe l'absorption du cholestérol et réduit les apports au foie de cholestérol (34).

Il se commercialise seul (Ezetrol[®]) ou en association avec un statine : ézétimibe + simvastatine (Inegy[®]) ; ézétimibe + rosuvastatine (Liporosa[®], Twincor[®] et Suvreza[®]) et ézétimibe + simvastatine (Inegy[®]).

4.2. La cholestyramine

La cholestyramine est une résine échangeuse d'anions qui abaisse indirectement le taux de cholestérol sanguin. Il agit en complexant les acides biliaires dans l'intestin et en empêchant leur absorption. Cela s'accompagne d'une conversion accrue du cholestérol en acides biliaires dans le foie. L'abaissement du cholestérol favorise indirectement l'absorption tissulaire des LDL en augmentant l'expression des récepteurs LDL.

Il est indiqué comme traitement de deuxième intention dans l'hypercholestérolémie essentielle en raison de ses effets indésirables sur la digestion et de l'efficacité supérieure des statines, sauf dans les formes où le récepteur LDL est complètement déficient. Dans l'hypercholestérolémie pure, la relation entre la cholestyramine et les statines montre un effet synergique.

4.3. Les fibrates

Avec les statines, les fibrates forment l'une des principales classes de médicaments hypolipémiants.

Leur mécanisme d'action complexe implique l'activation d'un récepteur hormonal nucléaire appelé PPAR α (récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxyosomes), qui régule la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines. Ils agissent préférentiellement contre l'hypertriglycéridémie et augmentent le HDL-cholestérol, elles sont donc en première ligne de prescription en cas d'hypertriglycéridémie ou de dyslipidémie mixte. Elles peuvent également être prescrites dans l'hypercholestérolémie essentielle, mais sont moins efficaces que les statines dans cette indication, notamment en cas d'intolérance à ces dernières.

À l'heure actuelle, aucun bénéfice n'a été démontré sur la mortalité cardiovasculaire ou toutes causes. Seul le gemfibrozil a montré un bénéfice dans la réduction des événements coronariens. Semblables aux statines, les fibrates peuvent affecter négativement les muscles et le foie. Enfin, ils peuvent interagir avec les anticoagulants oraux, souvent prescrits lors d'une prophylaxie cardiovasculaire. Ceci doit être pris en compte, nécessitant une adaptation posologique des anticoagulants oraux et une surveillance renforcée de l'INR (*International normalized ratio*).

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

DCI: dénomination commune internationale

Tableau 7 : Les fibrates commercialisées

4.4. Les anti-PCSK9

Les anticorps anti-PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9) sont une nouvelle classe de médicaments permettant une réduction significative du LDL-cholestérol.

Premièrement commercialisés pour l'hypercholestérolémie primaire ou mixte, ces médicaments bénéficient depuis 2018 d'un élargissement d'indication. Ils sont désormais reconnus dans la prévention secondaire chez les patients non contrôlés à haut risque cardiovasculaire, en cas d'intolérance/contre-indication aux traitements disponibles (statines, ezétimibe). Ils peuvent être utilisés seuls ou en association.

Les médicaments disponibles en France sont l'alirocumab (Praluent®) et l'évolocumab (Repatha®), des anticorps monoclonaux humains ciblant la PCSK9 (35).

En l'absence de PCSK9, les récepteurs LDL sont abondamment exprimés à la surface des hépatocytes. En présence de PCSK9, les récepteurs LDL sont internalisés et subissent une dégradation lysosomale, réduisant le nombre de récepteurs disponibles pour éliminer les LDL circulantes (36).

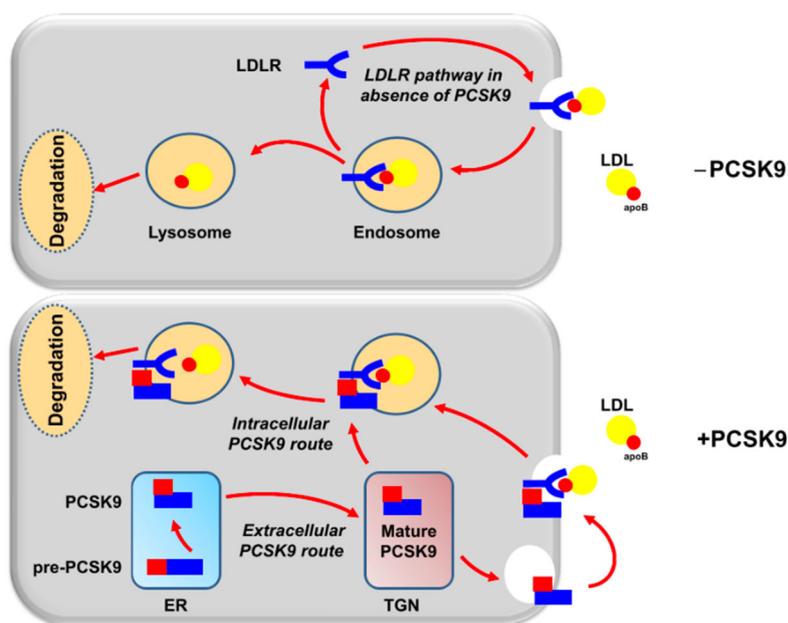


Figure 12 : Le récepteur aux LDL en absence et en présence de PCSK9

Ces nouveaux médicaments dirigés contre la PCSK9 se fixent à elle dans le plasma, ce qui empêche la liaison de la PCSK9 avec le complexe LDL-c / LDL-R et favorise l'expression normale du LDL-R sur la membrane hépatocytaire (37).

La fréquence d'administration est toutes les deux semaines ou une fois par mois par voie sous-cutanée, selon l'indication et la dose. L'alirocumab atteint l'état d'équilibre en un à deux jours et l'évolocumab trois à quatre jours après l'injection.

DCI	Noms commerciaux	Dosages
Alirocumab	Praluent®	75, 150, 300 mg
Evolocumab	Repatha®	140 mg

Tableau 8 : Les anticorps anti-PCSK9 commercialisés

Ces deux spécialités sont des médicaments d'exception qui nécessitent l'agrément préalable du Service médical de la Caisse d'assurance maladie pour vérifier le respect des recommandations en vigueur. Les prescriptions de la première année sont réservées à des spécialités spécifiques (cardiologie, endocrinologie, médecine interne, médecine vasculaire et neurologie), mais les renouvellements annuels de traitement ne sont pas limités.

Troisième partie :
Rôle du mode de vie dans l'hypercholestérolémie

III. Rôle du mode de vie dans l'hypercholestérolémie

1. Hygiène de vie

1.1. Activité physique

De nombreuses études scientifiques ont démontré les bienfaits de l'exercice dans l'amélioration du taux de cholestérol. Une activité physique régulière augmente le HDL-cholestérol et surtout diminue les taux de LDL-cholestérol et de triglycérides. L'athlète moyen a jusqu'à 30 % de « bon » cholestérol en plus qu'une personne sédentaire (38).

Cependant, pour que l'activité physique soit efficace, l'effort doit être suffisamment long, intense et répétitif. Néanmoins, il ne faudra pas trop de fatigue, d'essoufflement, et, surtout, ne pas ressentir de palpitations cardiaques inhabituelles.

Les sports recommandés seront la course à pied, le vélo, la marche, la danse et la natation (39).

1.2. Tabac

Comme vu précédemment, le tabagisme affecte les proportions et les niveaux de diverses formes de cholestérol dans le sang. L'ESC (*European Society of Cardiology*) recommande l'arrêt du tabac (40).

1.3. L'alcool

L'alcool fait partie de la catégorie des dépresseurs. Depuis 2017, sa consommation a été fixée à un maximum de deux verres alcoolisés standard soit 20 g d'alcool pur par jour et à un maximum de 10 soit 100 g par semaine, pour un adulte quel que soit le sexe, au-delà il deviendra alcool toxique (41).

Cependant, il faut reconnaître que les données d'observation sur les effets cardio et cérébro-protecteurs sont constantes : une consommation à petite dose, surtout au cours du repas, est associée à une augmentation des taux de HDL.

Le dépassement de ces quantités ci-dessus annule les avantages et augmente les risques en raison de la toxicité de l'alcool et de son effet hypertenseur (42). Par conséquent, d'un point de vue de prévention du risque CV, la consommation d'alcool n'est pas déconseillée. Cependant, les études observationnelles n'ont pas montré une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire à ce jour (43).

Le vin rouge est plus riche en polyphénols, notamment en resvératrol, que le vin blanc. En raison de ses propriétés antioxydantes et de son effet positif sur le dysfonctionnement endothélial, il a attiré l'attention dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Cependant, selon la HAS, toute consommation d'alcool (vin, bière, etc.) doit être strictement évitée.

2. La nutrition

2.1. Les acides gras

Les lipides alimentaires (présenté à la page 88) sont fournis à la fois par les aliments d'origine animale (poisson, œuf, fromage, charcuterie, viande) et par les aliments végétaux (graines et fruits gras, huiles). Certains produits transformés (pâtisserie, barres chocolatées, etc.) en contiennent également beaucoup, même si cela n'est pas visible.

En France, il existe une base de données de référence gérée par l'Anses, sur la composition nutritionnelle de chaque aliment. La table Ciqual (44) est disponible gratuitement sur Internet. Elle fournit les teneurs en acides gras, glucides, protéines, lipides, sucres totaux, sel, vitamines et minéraux de plus de 3 180 aliments, représentatifs de ceux consommés en France. Elle fait donc partie des tables les plus complètes en Europe.

Le pourcentage recommandé de lipides dans l'apport énergétique total est de 35 à 40 %. Ce pourcentage prend en compte la prévention des pathologies, et permet de répondre aux besoins en acides gras essentiels. Environ 43 % des adultes et 34 % des enfants en France dépassent le haut de cette fourchette. (45)

Un article paru en 2003 (46) analyse 60 études portant sur le lien entre les apports d'acides gras saturés et les concentrations en lipides sanguins. Une forte consommation d'acides gras saturés au détriment des glucides complexes conduit à une augmentation du taux de cholestérol total (+0,01 g/l), de LDL-cholestérol et augmenterait légèrement le HDL-cholestérol (+0,003 g/l). Le remplacement par des acides gras mono ou polyinsaturés s'accompagne d'une diminution du taux de cholestérol total, ainsi que de celui des LDL-cholestérol et d'augmentation de HDL-cholestérol. Les acides gras polyinsaturés semblaient être plus efficaces que les acides gras mono-insaturés sur la réduction du LDL-cholestérol (-0,007 vs -0,003 g/l) et du cholestérol total (-0,008 vs -0,002 g/l).

Conseil en officine

On conseillera au patient de modifier la répartition des acides gras alimentaires dans son alimentation en privilégiant les acides gras polyinsaturés au détriment des acides gras saturés qui ne devraient pas dépasser 10 % au plus de l'apport calorique quotidien.

Pour cela on pourra conseiller au patient de :

- Limiter la consommation de viennoiseries, pâtisserie, charcuterie, beurre, crème fraîche, fromage, qui constituent un apport de sel trop conséquent
- Ne pas associer plusieurs produits gras, par exemple, ne pas manger du saucisson ou du fromage avec du pain beurré
- Choisir les morceaux les plus maigres pour la viande (escalope, rôti, filet, volaille, lapin, filet, maigre de porc...)
- Favorisez les matières grasses d'origine végétale
- Varier les huiles en fonction des préparations (assaisonnement et cuisson)
- Diminuer la consommation de beurre
- Diversifier les modes de cuisson
- Consommer des produits tels que les yaourts, les fruits, le pain complet pour les grignotages s'ils ne peuvent être évités, à la place des chips ou des gâteaux.

2.2. Stérols végétaux

Depuis les années 50, la communauté scientifique s'intéresse aux vertus hypocholestérolémiantes des stérols végétaux.

Les stérols végétaux ou phytostérols (incluant les phytostanols) sont des composés naturels présents dans les plantes, notamment les graines, les oléagineux et les huiles. Faisant partie de la même famille, ils ont une structure similaire au cholestérol. Les phytostanols sont issus pour leur part de l'hydrogénation des phytostérols.

Cependant, contrairement au cholestérol, qui ne se trouve que dans les produits d'origine animale, les phytostérols se trouvent en quantités variables dans tous les aliments d'origine végétale (47).

Tableau 9 : Teneur en stérols végétaux d'une sélection d'aliments

Aliments	Teneur en phytostérol (mg/100 g)
Huiles végétales	
Huile de maïs	686-952
Huile de colza	250-767
Huile de soja	221-328
Huile de tournesol	263-376
Huile d'olive	144-193
Huile de palme	60-78
Céréales	
Maïs	66-178
Seigle	71-113
Blé	45-83
Orge	80
Millet	77
Riz	72
Avoine	35-61
Oléagineux	
Cacahuète	320
Amande	143
Légumes	
Brocoli	39
Chou	18-40
Carotte	12-16
Laitue	9-17
Pomme de terre	7
Tomate	7
Fruits	
Avocat	75
Fruit de la passion	44
Framboise	27
Orange	24
Pomme	12-18
Banane	12-16

Leur mécanisme d'action :

Dans la lumière intestinale, le cholestérol libre et les stérols végétaux sont incorporés dans des micelles, ainsi que les acides gras libres du bol alimentaire. Ces micelles transportent les lipides alimentaires vers les entérocytes où l'absorption a lieu.

Parmi ces graisses, les acides gras et les monoglycérides seront facilement absorbables par le duodénum tandis que les stérols font partie des substances beaucoup plus difficilement absorbables, par conséquent ils verront leurs concentrations augmenter dans la lumière intestinale (48). Lorsque leur concentration atteint une valeur critique, ils forment des cristaux qui ne peuvent plus être plus absorbés dans le duodénum.

Lors de la formation des micelles, on aura une compétition entre stérols végétaux et cholestérol due à leurs propriétés physico-chimiques similaires (48). Grâce à l'affinité supérieure des stérols, le cholestérol des micelles se déplacera vers la lumière intestinale, ainsi le cholestérol libre non incorporé au sein des micelles, et seront éliminés par voie fécale. Cette diminution du cholestérol libre au sein des micelles mène à une absorption du cholestérol libre au niveau des entérocytes réduite et donc à un moindre transport du cholestérol des entérocytes vers le foie sous forme de chylomicron.

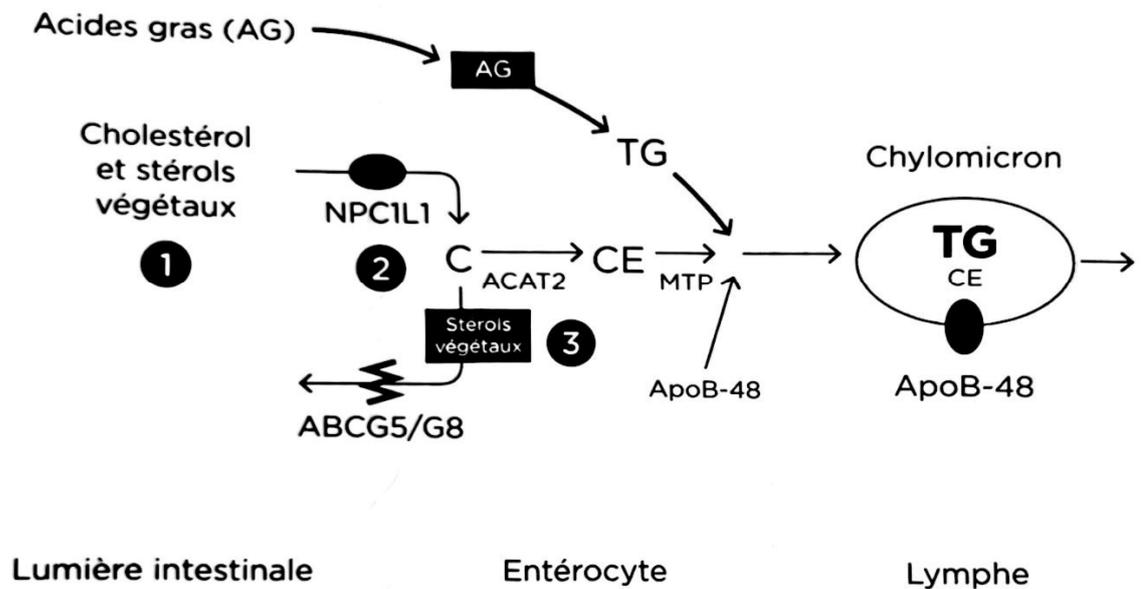


Figure 13 : schéma simplifié de l'absorption intestinale du cholestérol et des stérols végétaux

1 : incorporation des stérols végétaux et du cholestérol dans les micelles

2 : relargage et transport dans l'entérocyte via le récepteur NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like1)

3 : une grande partie des stérols végétaux repart dans la lumière intestinale via ABCG5/ABCG8. Le cholestérol lui sera en grande partie estérifié via ACAT2. Le cholestérol estérifié est incorporé dans les chylomicrons qui rejoignent la circulation lymphatique puis sanguine

Par conséquent, une augmentation significative de la quantité de phytostérols réduit la solubilité du cholestérol et augmente sa précipitation et son excrétion fécale.

L'étude finlandaise (*North Karelia Study*) de 1995 (49), incluant 153 sujets (42 % d'hommes, 58 % de femmes) a pour but de tester les pouvoirs des phytostérols sur le cholestérol.

Le principe est de remplacer 24 g de la graisse alimentaire des participants par une margarine contenant de l'huile de colza pendant les six premières semaines. À la suite de cela, ils sont divisés en deux groupes randomisés de 51 et 102 sujets. Le premier groupe (52 sujets) utilise de la margarine d'huile de colza sans ajout de sitostanol pendant un an. Le deuxième groupe (102 sujets) a utilisé la même margarine que le premier additionné à de l'ester de sitostanol afin que l'apport quotidien en sitostanol soit de 3 g par jour.

Après six mois le deuxième groupe de 102 patients a été divisé en deux groupes de 51. Un groupe sans changement (soit 3 g de sitostanol/ jour), l'autre s'est vu réduire la dose de sitostanol à 2 g par jour (les patients n'ont pas été informés).

Après les 12 mois les patients reviennent à leur régime de base.

Des mesures sont prises à six semaines, 12 mois (fin du traitement) puis 14 mois après le traitement, ainsi qu'une fois un mois et demi avant et trois, six et neuf mois après le mois 0.

À savoir le poids corporel et les apports en cholestérols alimentaires étaient les mêmes tout au long de l'étude et n'ont pas changé au cours de l'étude.

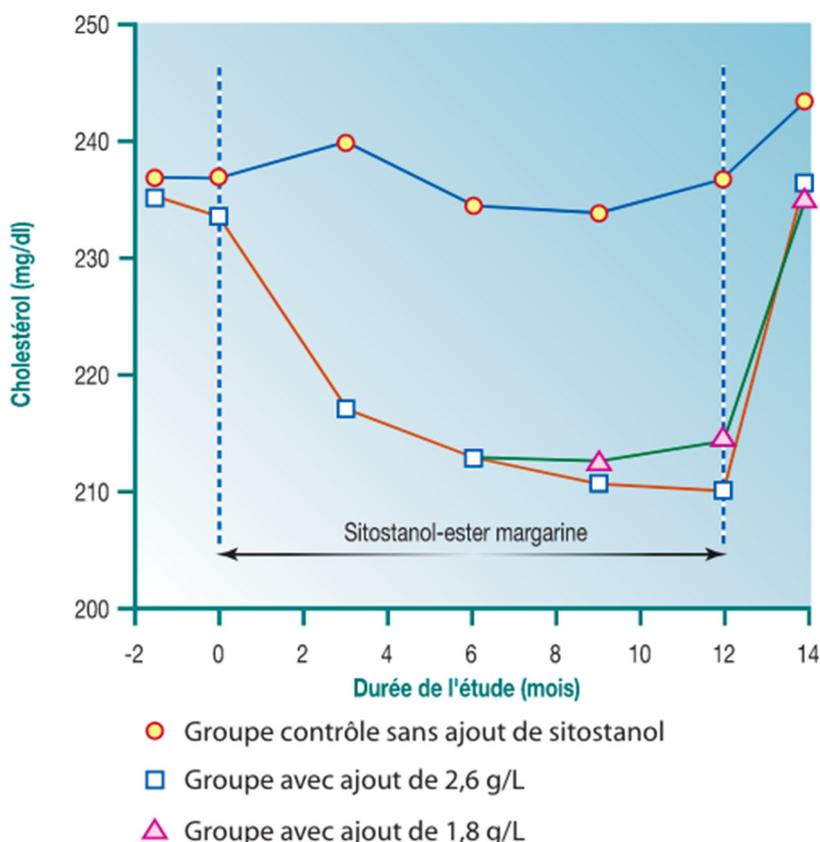


Figure 14 : Effet de la prise d'une margarine enrichie avec du sitostanol, respectivement 1,8 et 2,6 g/l en comparaison avec la même margarine non enrichie. La prise de la margarine est stoppée après 12 mois

La comparaison entre le groupe placebo et celui consommant 2,6 g/jour de sitostérols montre une baisse de 14 % du taux de LDL-cholestérol.

D'autres études, ont montré que l'administration de stérols ou de stanols entraînait une diminution du taux de LDL-cholestérol sans aucun changement significatif du taux de triglycérides et du taux de HDL-cholestérol. Les réductions du taux de LDL-cholestérol vont de 9 % à 14 %, sans différence significative d'efficacité entre les stérols végétaux et les stanols (48). Une étude publiée en 2014 montre également que les effets des stérols végétaux sont progressifs et croissants, y compris jusqu'à un apport journalier de 3 à 4 g par jour (47).

Conseil en officine

La consommation d'aliments enrichis en phytostérols ou phytostanols fait donc partie de la prise en charge nutritionnelle globale de l'hypercholestérolémie. La société européenne de l'arthrosclérose recommande un apport de 2 g par jour pour viser une réduction de LDL-cholestérol pouvant aller jusqu'à 10 % (47).

En France aujourd'hui, le marché des produits enrichis en phytostérols se concentre dans trois secteurs essentiellement : les margarines, les produits laitiers frais et assimilés et les sauces condimentaires). Pour atteindre les 2 g, trois cuillères de margarine enrichie en stérols végétaux, deux pots de yaourt ou un yaourt à boire enrichis en stérols végétaux ou des sauces salades enrichies en stérols végétaux sont suffisants.

2.3. Les fibres

Il existe deux types de fibres différentes : soluble ou insoluble. Cette classification est basée sur la réaction en présence d'eau.

- Fibre soluble : pectine, gomme, carraghénane, alginate, mucilages, solubles dans l'eau elles sont fermentées/digérées.
- Fibres alimentaires insolubles : lignine, cellulose, certaines hémicelluloses.

Nature des fibres	Solubles	Insolubles
Céréales complètes	Proportion variable	Majoritaires
Légumineuses	1/4	3/4
Fruits	2/3	1/3
Légumes	2/3	1/3
Graines oléagineuses/Fruits secs	2/3	1/3

Tableau 10 : Teneur en fibre de certains aliments

Les fibres alimentaires sont des glucides d'origine végétale non digestibles. Ainsi elles se gorgent d'eau, gonflent, ce qui augmente le volume des selles et permet un meilleur transit. Constituées de longues chaînes moléculaires, elles forment le squelette des végétaux (50).

Ce sont les fibres solubles qui sont les plus bénéfiques dans la prévention de l'hypercholestérolémie.

En effet, les fibres solubles ainsi que la lignine (fibre insoluble) forment des complexes avec les sels biliaires et le cholestérol. Non digérées, elles seront éliminées par voie fécale réduisant ainsi le taux de cholestérol.

La fédération française de cardiologie préconise une consommation journalière de fibres insolubles et solubles allant de 25 g à 30 g (51).

Conseils en officine

- Manger des légumes, des fruits et des légumineuses : à chaque repas nous devrions consommer chaque jour environ 600 g de fruits et légumes frais ce qui couvre largement les besoins en fibres.
- Choisir des fruits frais, crus et entiers plutôt que des produits transformés (compotes, smoothies...). En effet, ces méthodes de cuisson décomposent mécaniquement les fibres, les rendant moins efficaces.
- Préférer les féculents complets et les légumineuses (féculents) aux produits raffinés (farine blanche, pâtes blanches, etc.).
- Garnir les yaourts, les casseroles et les salades avec du son d'avoine ou de blé (environ deux cuillères à soupe par jour).
- Privilégier des végétaux issus de cultures respectant le développement et la maturation spontanée comme une agriculture biologique. L'agriculture conventionnelle intensive (pesticides, culture, hors-sol, serres, engrais...) altère la structure du végétal, ce qui mène à des fibres de moins bonne qualité.

Un excès soudain de fibres peut perturber le fonctionnement normal de l'organisme et entraîner des effets indésirables tels que des ballonnements. Leur administration doit être progressive, en particulier pour les personnes dont la consommation habituelle est faible.

Tableau 11 : Sources de fibres

Les meilleures sources de fibres		
Source de fibres	Apport de fibres pour 100 g	Remarques
Son de blé d'avoine	40 à 45 g/100 g	Ne pas dépasser deux cuillères à soupe par jour
Fruits séchés et oléagineux	8 à 10 g/100 g	Pruneaux, amandes, noisettes, noix de pécan, de macadamia, du Brésil, dattes... une petite poignée de mélanges type « mendiant » chaque jour est idéale
Haricots blancs/rouges/lentilles	8 g/100 g	Une portion pour adulte est d'environ 200 g voire 250 g, soit... 16 g de fibres en un seul repas
Pain complet	7 g/100 g	Le pain blanc en apporte deux fois moins, soit 2 à 3 g/100 g
Légumes verts	1 à 4 g/100 g	Le meilleur moyen de profiter d'un maximum de fibres pour un minimum de calories. Les salades vertes en font partie.
Fruits	0,5 à 2 g/100 g	Noix de coco 14 g de fibres aux 100 g Fruit de la passion 10,4 g Framboise cassis mûre et groseille 4 à 6 g

2.4. Les antioxydants

Le LDL-cholestérol est la cible privilégiée de l'oxydation. L'oxydation des LDL réduit leur affinité pour les récepteurs hépatiques. D'autre part, cela facilite leur absorption par les macrophages (contrairement aux particules natives) et leur ingestion les transforme en cellules à fort potentiel athérogène.

Notre alimentation fournit des antioxydants naturels qui aident à ralentir le stress oxydatif de l'organisme. Ces antioxydants comprennent la vitamine C, la vitamine E, le zinc, le sélénium, les polyphénols et les caroténoïdes. Ils sont classés en fonction de leur pouvoir antioxydant selon le score ORAC « *Oxygene Radical Absorbance Capacity* ». Ces différents antioxydants se retrouvent dans certains aliments comme :

- **Vitamine C** : agrumes, kiwi, poivron, brocoli, baies
- **Bêta-carotène** : carotte, mangue, citrouille, épinard, persil, abricot
- **Flavonoïdes** : thé vert, pomme, agrumes, vin rouge
- **Zinc** : œuf, huître, abats, viande rouge
- **Lutéine** : légumes à feuilles vertes, maïs, artichaut
- **Anthocyanines** : raisin, aubergine, baies
- **Manganèse** : viande maigre, fruits à coque, lait, fruits de mer
- **Polyphénols** : tous les produits végétaux
- **Cuivre** : fruits de mer, abats, légumineuses, noisettes
- **Vitamine E** : oléagineux, avocat, huiles végétales (soja, tournesol)
- **Composés soufrés des alliés** : oignon, poireau, ail
- **Sélénium** : fruits de mer, abats, champignons crus
- **Lycopène** : tomate, pastèque, pamplemousse rose
- **Lignanes** : légumes, grains entiers, graines de sésame
- **Indoles** : chou, chou-fleur, brocoli
- **Catéchines** : thé, chocolat noir, vin rouge
- **Cryptoxanthine** : citrouille, poivron rouge, mangue

Ainsi, une alimentation riche en produits végétaux fournit une mine d'antioxydants naturels qui peuvent prévenir l'oxydation des LDL et le pouvoir fortement athérogène associé à leur oxydation.

2.5. Cholestérol alimentaire

Le cholestérol alimentaire n'est pas essentiel au bon fonctionnement de l'organisme. Il ne s'agit que d'une partie du cholestérol présent dans l'intestin, essentiellement issu de la circulation entéro-hépatique de la bile. Sa synthèse endogène est suffisante pour assurer toutes ses fonctions physiologiques (47).

On le retrouve majoritairement dans les œufs : (52)

- Jaune d'œuf cru : 939 mg/100g
- Jaune d'œuf cuit : 612 mg/100g
- Œuf dur : 355 mg/100g
- Foie gras de canard : 1 040 mg/100g

Des études interventionnelles ont étudié les effets du cholestérol alimentaire et/ou des œufs sur les lipides plasmatiques. Les résultats sont contradictoires.

Parmi ces études : Les résultats des études MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) et PREDIMED (*Prevention With Mediterranean Diet*) incluant des sujets à hauts risques cardiovasculaires ne montrent pas d'effets indésirables du cholestérol alimentaire (53).

La méta-analyse de Rong regroupant 17 analyses (260 000 sujets) avec un suivi moyen de 8 à 22 ans montre qu'une consommation régulière d'œufs (un œuf par jour) n'est pas reliée à une augmentation des événements cardiovasculaires (47).

Malgré toutes les études épidémiologiques et interventionnelles, aucune n'a examiné les effets des aliments riches en cholestérol sur l'incidence des événements cardiovasculaires. Le rôle du cholestérol alimentaire dans la survenue des maladies cardiovasculaires n'est pas définitivement établi. Il existe de grandes lacunes dans les connaissances sur les effets des nutriments, comme leur absorption. Ces paramètres ne sont pas ou peu pris en compte dans les études humaines, expliquant l'incertitude quant à l'effet du cholestérol alimentaire sur le taux de cholestérol sérique, notamment sur le développement des maladies cardiovasculaires. Ainsi, en cas d'hypercholestérolémie, limiter sa consommation de lipides d'origine animale reste donc une recommandation légitime comme elle l'est d'ailleurs dans la population générale.

2.6. Le régime méditerranéen

Le régime méditerranéen repose sur une alimentation principalement riche en légumes, fruits, grains entiers, céréales, huile d'olive, herbes aromatiques, légumineuses, noix, graines, poisson et fruits de mer, volaille, œufs et produits laitiers, appauvri en viande rouge, alcool, en aliments ultratransformés et en aliments sucrés.

Ce concept de « régime méditerranéen » est né dans les années 1960 lorsqu'Ansel Keyes a inventé le terme en se basant sur les résultats d'études épidémiologiques montrant que les populations surplombant la Méditerranée avaient des taux relativement plus faibles de maladies cardiovasculaires (54).

Connue sous le nom de "*Seven Countries' Study*", l'étude a analysé le régime alimentaire, le mode de vie et l'état de santé de 12 763 sujets âgés de 40 à 59 ans de sept pays : États-Unis, Finlande, Pays-Bas, Italie, Grèce, ex-Yougoslavie, Japon (55). Les premiers résultats sont surprenants : les taux de mortalité et d'incidence des maladies cardiovasculaires sont plus faibles dans les pays méditerranéens que dans les autres pays étudiés. Puis, d'autres études ont confirmé ces résultats et ont fait du régime méditerranéen le synonyme d'une alimentation la plus saine possible dans le monde. Tous les organismes scientifiques qu'ils soient les plus importants ou les plus influents au monde approuvent désormais le régime méditerranéen comme le profil nutritionnel idéal pour maintenir une bonne santé et réduire l'incidence des principales maladies chroniques (55). Il a été inscrit au patrimoine culturel immatériel de l'humanité par l'Unesco en 2013 (56).

3. Étude

Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'analyser les habitudes alimentaires des personnes souffrant d'hypercholestérolémie :

- Alimentation améliorant ou aggravant la pathologie
- Surconsommation ou sous-consommation d'une famille d'aliments.

L'objectif secondaire est d'éduquer les patients sur l'alimentation aggravant le cholestérol, sur une nouvelle hygiène de vie et de les aider à être observant aux régimes conseillés.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude menée sur deux mois (avril-mai 2023) sur les patients de l'officine où je travaille à Gémenos (Pharmacie des Fontaines, 172 avenue de la première division blindée, 13420 Gémenos). L'étude concerne 50 patients avec une moyenne d'âge de 68 ans (40-93). Ont été inclus tous les patients sous traitement hypocholestérolémiant.

Cette étude consiste à faire remplir un questionnaire (questionnaire adapté et validé qui a fait l'objet d'une publication) permettant au patient une auto-évaluation.

Interprétation du Score :

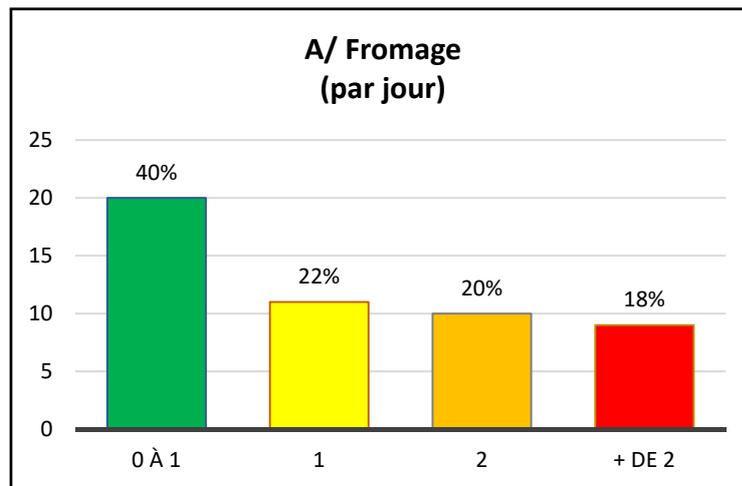
0 à 10 : l'alimentation du patient améliore son taux de cholestérol

11 à 18 : l'alimentation du patient n'est pas optimale pour son taux de cholestérol

19 ou plus : l'alimentation du patient aggrave son taux de cholestérol

Résultats

Comme vu précédemment, les AG saturés (AGS) sont délétères pour la santé lorsqu'ils sont apportés régulièrement en quantité supérieure aux recommandations nutritionnelles. Pour se rendre compte de la consommation des patients et de leur connaissance sur les risques encourus. On étudie la consommation de graisses saturées, de beurre, de crème entière, de fromage, de pâtisseries, de biscuits, de viande rouge, de charcuterie et de produits laitiers.



■ Régime alimentaire idéal¹ ■ Régime alimentaire correct² ■ Régime alimentaire à risque² ■ Régime alimentaire délétère³

¹ Le régime alimentaire améliore le taux de cholestérol

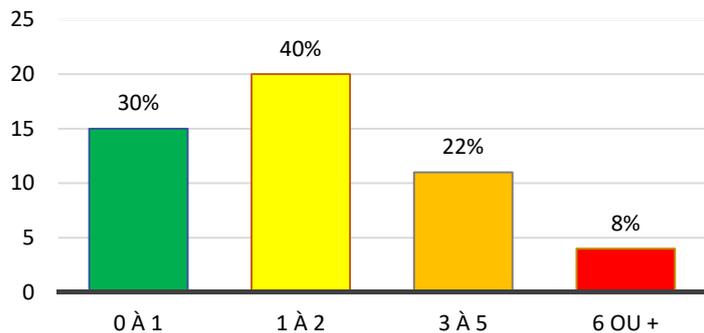
² Le régime alimentaire n'est pas optimale pour le taux de cholestérol

³ Le régime alimentaire aggrave le taux de cholestérol

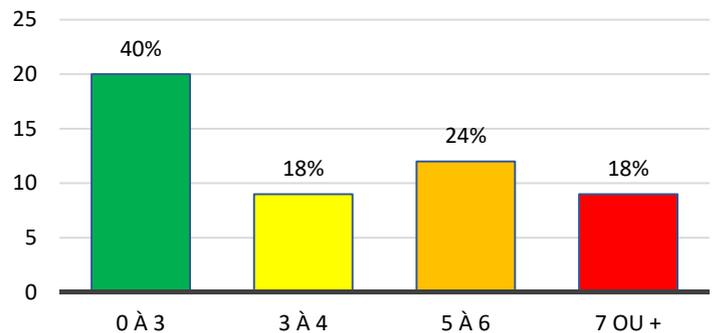
Figure 15 : Proportion d'adultes sous traitement hypocholestérolémiant consommant : A/ Fromage, par jour.

D'après cette étude, d'une manière générale, une majorité de personnes (60 %) déclarent manger chaque jour au moins une fois ou plus du fromage dont 18 % plus de deux fois par jour contre 40 % n'en mangeant pas ou presque pas.

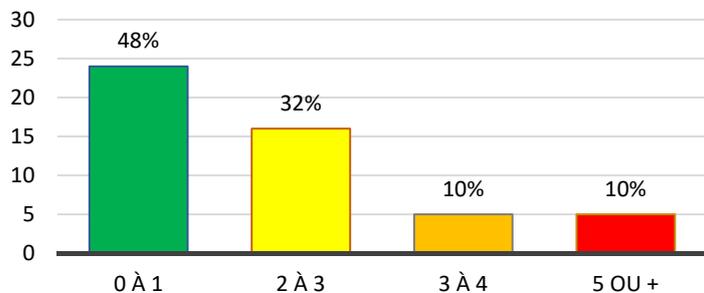
**B/ Viandes grasses ou charcuterie
(par semaine)**



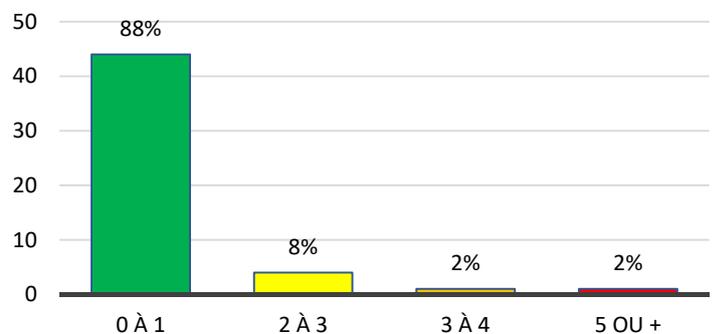
**C/ Lait entier, yaourt entier
(par semaine)**



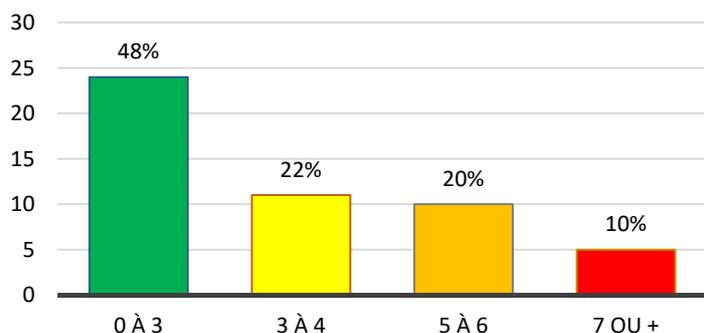
**D/ Biscuits, viennoiseries, pâtisseries
(par semaine)**



**E/ Plats industriels
(par semaine)**



**F/ Beurre, crème fraîche entière
(par semaine)**



■ Régime alimentaire idéal¹
■ Régime alimentaire correct²
■ Régime alimentaire à risque²
■ Régime alimentaire délétère³

¹ Le régime alimentaire améliore le taux de cholestérol

² Le régime alimentaire n'est pas optimale pour le taux de cholestérol

³ Le régime alimentaire aggrave le taux de cholestérol

Figure 16 : Proportion d'adultes sous traitement hypocholestérolémiant consommant : B/ Viande grasse ou charcuterie ; C/ Lait entier, yaourt entier ;

D/ Biscuits, viennoiseries, pâtisseries ; E/ Plats industriels ; F/ Beurre, crème fraîche entière, crème dessert

Du côté de la consommation de viandes grasses ou charcuteries, 30 % des patients en consomment plus de trois fois par semaine, ce qui est considéré comme une alimentation à risque pour les taux de cholestérol.

Pour les produits laitiers (lait entier, yaourt entier), on constate que 42 % des personnes interrogées ont une consommation de plus de cinq fois par semaine dont 18 % sept fois ou plus (consommation à risque).

Il ressort des résultats ci-dessus que 48 % des personnes interrogées ne consomment pas ou presque pas de biscuits, une minorité en consomme encore trop, mais cela reste faible, car cette minorité ne représente que 10 %.

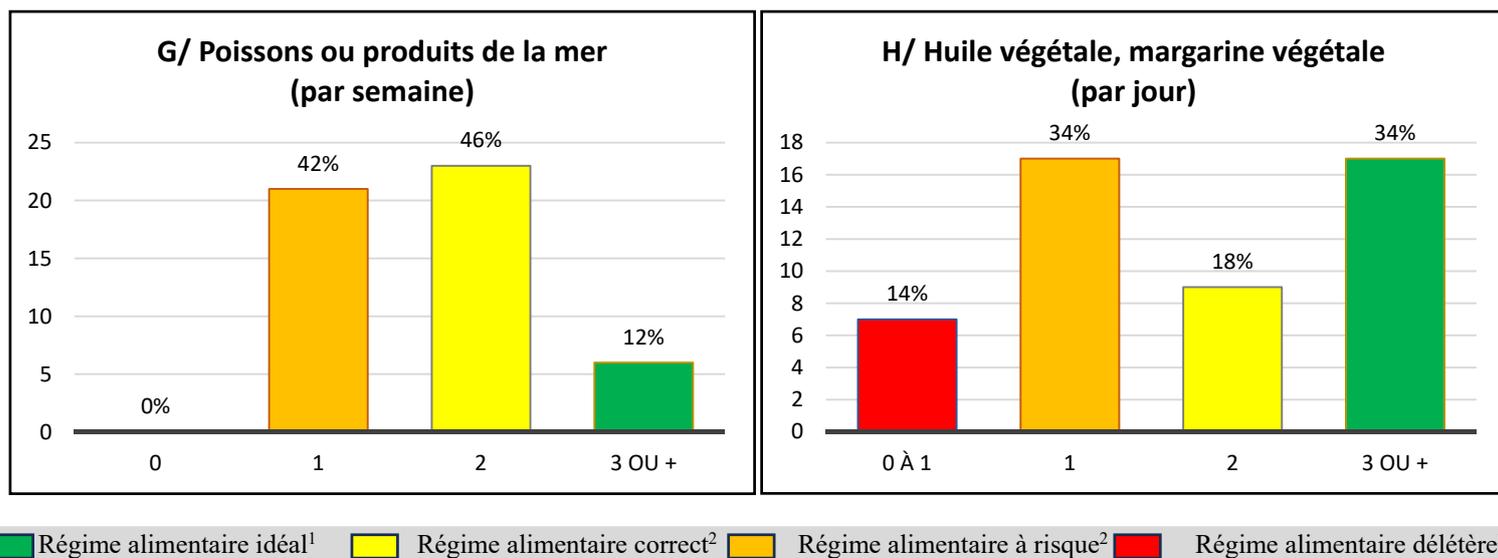
Certains de ces résultats sont néanmoins surprenants, peu d'entre eux déclarent manger régulièrement des plats industriels, seulement 4 % des patients interrogés en mangeront trois fois ou plus par semaine. Un résultat restant faible au vu de l'industrialisation montante de l'agroalimentaire.

Il ressort des résultats obtenus tels que présenté dans le tableau que 48 % des personnes interrogées ne consomment pas ou presque pas de beurre, de crème fraîche entière quotidiennement, pour autant une minorité en consomme encore trop, mais cela reste faible seulement 10 %.

Ces résultats sont encore trop élevés même si ce n'est pas une majorité, particulièrement pour le fromage, la viande rouge/charcuterie et les produits laitiers.

Les AG insaturés (AGI) quant à eux aident à la formation du bon cholestérol. Notre corps ne pouvant pas les synthétiser, ils sont donc inévitablement obtenus à partir de notre alimentation, et sont à privilégier dans le cadre d'une alimentation équilibrée.

On s'intéresse alors à la consommation de poissons ou produits de la mer et des huiles/margarines végétales.



¹ Le régime alimentaire améliore le taux de cholestérol

² Le régime alimentaire n'est pas optimale pour le taux de cholestérol

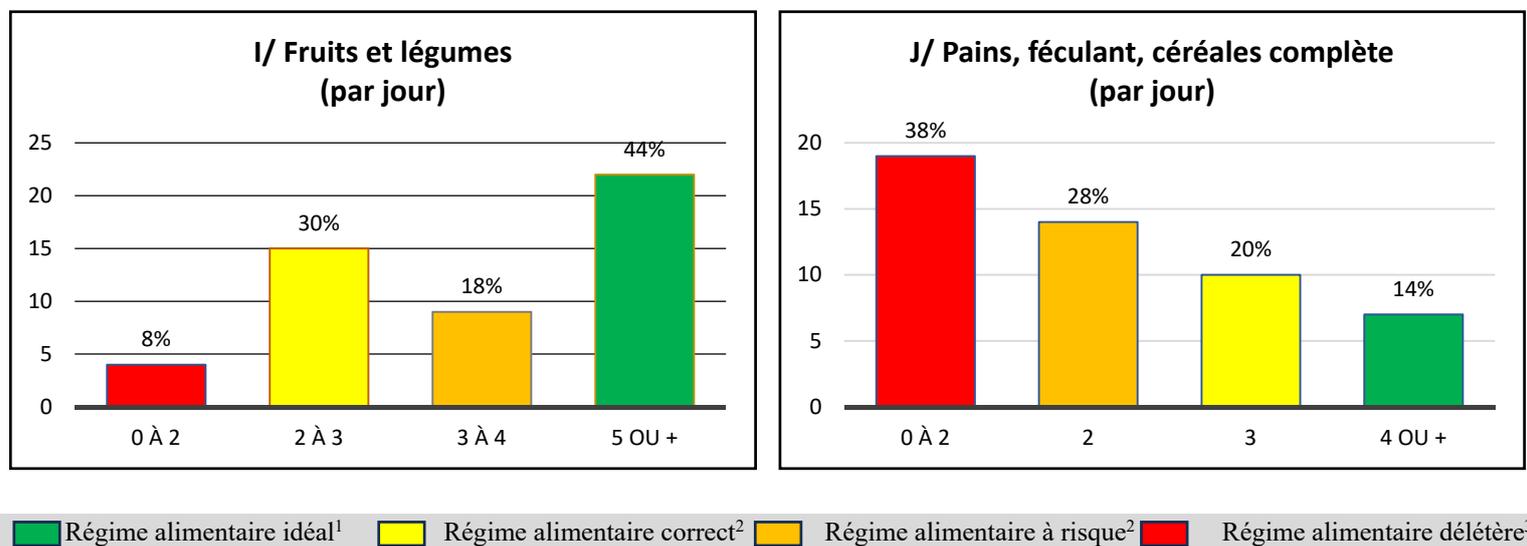
³ Le régime alimentaire aggrave le taux de cholestérol

Figure 17 : Proportion d'adultes sous traitement hypocholestérolémiant consommant : G/ poissons ou produits de la mer par semaine ; H/ Huile végétale, margarine végétale par jour

D'après l'Anses, les recommandations pour la consommation de poisson est de deux fois minimum par semaine dont un poisson gras (57). Il ressort des résultats obtenus que pour notre échantillon 58 % des patients respectent les recommandations et 100 % des patients mangent au moins une fois par semaine du poisson.

Pour les huiles et margarines végétales, la consommation reste correcte malgré 14 % des patients qui majoritairement n'en consomment pas. Pour 86 % d'entre eux, leur consommation est journalière.

Passons maintenant à l'apport en fibres à l'aide de la consommation journalière de pains, de céréales et hebdomadaire de fruits et de légumes.



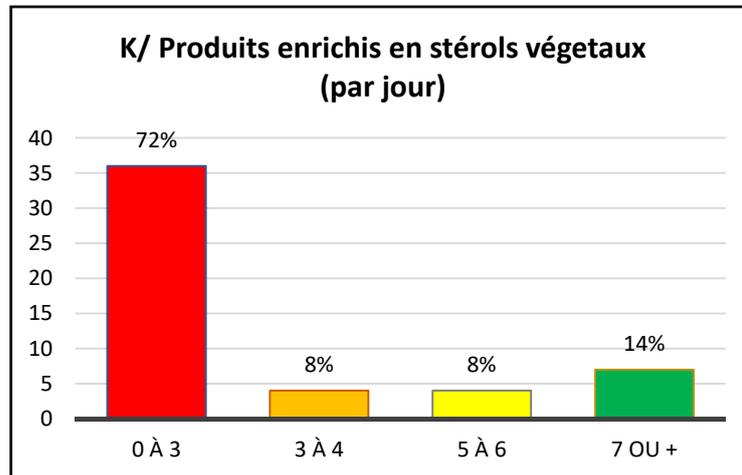
- ¹ Le régime alimentaire améliore le taux de cholestérol
- ² Le régime alimentaire n'est pas optimale pour le taux de cholestérol
- ³ Le régime alimentaire aggrave le taux de cholestérol

Figure 18 : Proportion d'adultes sous traitement hypocholestérolémiant consommant : I/ Fruit et légumes ; J/ Pains, féculents, céréales par jour

Le Programme national Nutrition Santé (PNNS) préconise de manger au moins cinq portions de fruits et légumes par jour. Or, ce qui ressort de notre étude est que 56 % de notre échantillon mangent moins de cinq fruits et légumes par jour, dont 8 % qui ne mangent aucun fruit et légume.

Pour le pain complet et les céréales complètes, nous avons également une consommation trop faible.

Nous avons vu que la consommation d'aliments enrichis en phytostérols ou phytostanols fait partie de la prise en charge nutritionnelle globale de l'hypercholestérolémie.



■ Régime alimentaire idéal¹ ■ Régime alimentaire correct² ■ Régime alimentaire à risque² ■ Régime alimentaire délétère³

¹ Le régime alimentaire améliore le taux de cholestérol

² Le régime alimentaire n'est pas optimale pour le taux de cholestérol

³ Le régime alimentaire aggrave le taux de cholestérol

Figure 19 : Proportion d'adultes sous traitement hypocholestérolémiant consommant : K/ Produits enrichis en stérols par jour

Cependant, comme le reflète ce graphe, la majorité des patients, 72 %, ne consomment aucun produit enrichi en stérols végétaux.

Comme vu précédemment, ils ont pour propriété de diminuer le niveau de cholestérol sanguin, il est donc primordial lorsqu'un patient est diagnostiqué d'hypercholestérolémie de lui expliquer le bienfait des stérols végétaux présents naturellement dans l'alimentation (dans les plantes notamment les graines, les oléagineux et les huiles), mais également de lui parler des gammes existantes de produits enrichis en stérols végétaux.

Grâce à ce questionnaire, les patients disposent d'une auto-évaluation définie par un Score entre 0 et 19.

- 0 à 10 : l'alimentation du patient améliore son taux de cholestérol
- 11 à 18 : l'alimentation du patient n'est pas optimale pour son taux de cholestérol
- 19 ou plus : l'alimentation du patient aggrave son taux de cholestérol

Nous nous rendons compte que seulement 6 % des patients sous traitement ont une alimentation améliorant leur taux de cholestérol, 66 % une alimentation non optimale, et 28 % aggravant leur taux de cholestérol.

Cette étude menée sur 50 patients sous traitement hypolipidémiant démontre qu'aujourd'hui encore trop peu de patients font attention à leur alimentation par manque de connaissance, de recommandations et d'envie.

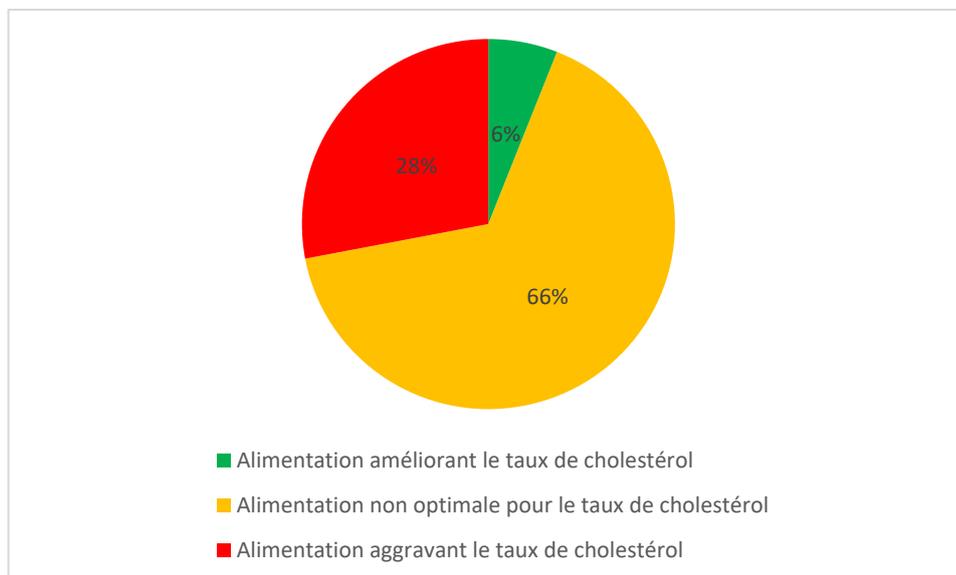


Figure 20 : répartition des comportements alimentaires et de leurs influences sur les taux de cholestérol

Le rôle du pharmacien est d'accompagner les patients en favorisant le changement, cela peut se dérouler en plusieurs étapes :

Trouver les bons arguments

Premièrement, avant la mise en place de régime hypocholestérolémiant, donner des arguments en faveur de celui-ci, de manière concise et avec des mots simples. Il est nécessaire de mettre en avant les complications possibles de la maladie (risque cardiovasculaire), ainsi que le rôle du cholestérol dans les plaques athéromes et dans leurs conséquences néfastes.

Adapter son discours au patient

Le discours doit être adapté à chaque patient, en fonction de ses croyances, de sa culture, de ses habitudes alimentaires, de ses capacités cognitives et de son niveau socioculturel. Le pharmacien ne doit pas oublier de prendre également en compte les sentiments du patient.

Concernant le cholestérol de nombreuses idées préconçues ou stéréotypes existent. Il sera donc important de les identifier et d'en discuter avec le patient. Dans tous les cas, les informations doivent être très précises et adaptées.

Il peut être utile de lui rappeler qu'un régime hypocholestérolémiant ne diminuera pas sa qualité de vie, mais bien au contraire l'améliorera.

Répéter les consignes

Ne pas hésiter à les répéter à chaque venue du patient. La répétition des recommandations aide à améliorer l'observance de ceux-ci.

Proposer une auto-évaluation

L'auto-évaluation comme mise en place précédemment dans notre étude permet au patient de se rendre compte de ses faiblesses alimentaires personnelles. Celle-ci pourra également nous aider à adapter nos conseils et recommandations.

Faire entrer le patient dans un cercle vertueux

De simples conseils diététiques peuvent entraîner une dynamique positive : meilleur régime alimentaire, pratique d'activité physique plus régulière, ce qui fera rentrer le patient et parfois même son entourage (conjoint, enfant) dans un cercle vertueux.

Mettre en place des outils motivationnels

Lorsque le patient est déterminé à changer ses habitudes, le pharmacien définira avec lui ses objectifs (l'appui de son médecin sera également bénéfique), ainsi que les moyens pour les atteindre. Il est important de pouvoir proposer des objectifs pertinents, évolutifs et d'accepter LA NOTION DU TEMPS pour les établir.

Pour aider les patients à se motiver, on peut leur présenter la roue du changement (Figure 21) qui leur permettra de se situer à chaque stade de leur changement.

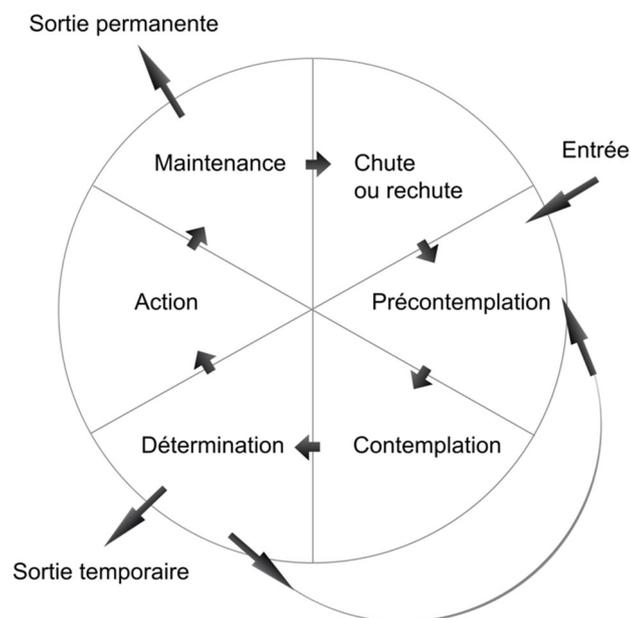


Figure 21 : La roue du changement (d'après James O. Prochaska et Carlo C. Diclemente – 1982)

Cette roue se divise en six stades.

Précontemplation

Le patient ne se sent pas concerné par son problème d'hypercholestérolémie ni par les complications possibles pouvant en découler. Le pharmacien aura la charge de faire prendre conscience au patient des problèmes.

Contemplation

Stade de l'ambivalence, le patient prend conscience du problème, il accepte d'en parler, mais n'est pas encore 100 % convaincu à renoncer aux bénéfices qu'il trouve dans sa situation actuelle. Le pharmacien aura le rôle de faire pencher ce qu'on appelle la « balance décisionnelle » en l'informant et en l'encourageant à la réflexion.

Détermination

Le patient est alors prêt à commencer la phase d'action, déterminer à changer. Le pharmacien met en place avec lui la stratégie de changement en l'adaptant de façon spécifique.

Action

Le patient met la stratégie à exécution avec un changement alimentaire adapté suivant la stratégie mis en place préalablement. Le pharmacien doit être à l'écoute des difficultés rencontrées, lui donner des conseils et veiller à garder la motivation.

Maintenance

Phase de consolidation, le patient reste constant dans ses motivations et ses actions. Le pharmacien doit rester prudent au risque de rechute, ne pas oublier de valoriser les efforts fournis, et de parler des points négatifs rencontrés afin de prévenir les éventuelles rechutes.

Chute ou rechute

Lors de la rechute du patient, il ne tiendra plus compte des recommandations des conseils donnés par le pharmacien. Celui-ci doit alors identifier les problèmes rencontrés afin de repartir sur de nouvelles bases en dédramatisant la situation pour éviter de décourager le patient.

Conclusion de l'étude

L'alimentation est l'élément principal de la prise en charge de l'hypercholestérolémie, ses bénéfices sont réels et sa mise en œuvre n'est pas trop difficile à condition que le patient s'y intègre parfaitement. Le discours et les outils suggérés doivent être adaptés au niveau de la motivation, des habitudes et des croyances du patient.

Le rôle du pharmacien est primordial, tant dans les conseils diététiques que dans l'accompagnement qu'il apportera à ses patients lors du suivi.

Quatrième partie :
Micronutrition, complémentation ou supplémentation
dans l'hypercholestérolémie

IV. Micronutrition, complémentation ou supplémentation dans l'hypercholestérolémie

1. La micronutrition

1.1. Généralités

Bien que la nourriture soit abondante, la recherche a montré que, paradoxalement, une grande partie de la population souffre de carences nutritionnelles.

L'industrialisation de l'alimentation, l'usage et l'abus des aliments ultra-transformés ont rendu le contenu de notre assiette fortement déséquilibré. Alors qu'elle est riche en certains nutriments comme les graisses et les sucres raffinés, elle manque d'autres ingrédients essentiels appelés micronutriments.

La micronutrition tente de répondre donc à cette problématique en combinant des suppléments nutritionnels personnalisés selon les besoins qui visent à optimiser le statut en micronutriments de l'organisme de manière individualisée (58).

1.2. Les micronutriments

Les micronutriments correspondent aux vitamines, minéraux et oligo-éléments qui doivent être obtenus à partir de l'alimentation. Ils sont nécessaires en très petite quantité, mais leur rôle reste prépondérant. Par conséquent, ils sont essentiels pour la bonne santé humaine.

1.3. Les champs d'application de la micronutrition

La micronutrition nous permet de répondre aux demandes fréquentes de consultations, telles que :

- Les troubles du système digestif
- Le surpoids et ses complications et plus généralement les troubles du comportement alimentaire
- L'alimentation : comment ajuster son alimentation au long terme pour un effet bénéfique sur sa santé
- Les troubles du sommeil et de l'humeur
- Le sevrage tabagique
- Combattre le vieillissement et les maladies dégénératives
- L'accompagnement nutritionnel sportif : optimiser les performances, la tolérance à l'entraînement ainsi que la récupération
- La nutrition préventive des maladies cardiovasculaires et du syndrome métabolique
- La prévention de l'ostéoporose et des états de fragilité osseuse

1.4. Place de la micronutrition en France

Le marché des compléments alimentaires est en pleine croissance en France depuis une dizaine d'années, il représente un chiffre d'affaires total d'environ 2 milliards d'euros (+ 2 % en moyenne de 2017 à 2020) (59).

2. Supplémentation en oméga-3

2.1. Présentation des acides gras

Ces molécules, composées d'une fonction acide carboxylique et d'une chaîne aliphatique de longueur variable, sont hydrophobes et constituent les unités de bases des lipides (60).

Il y en existe plus de 40, classés en trois familles : saturés, insaturés, et trans.

La majorité des acides gras (AG) sont synthétisés par notre organisme, on les qualifiera d'AG non essentiels. En revanche, les AG essentiels qui ne sont pas synthétisables par l'organisme et devront être apportés par l'alimentation.

Acides gras saturés

En général, les AG saturés (AGS) sont délétères pour la santé lorsqu'ils sont apportés régulièrement en quantité supérieure aux recommandations nutritionnelles. Ils favorisent le développement de l'athérosclérose, ce qui augmente le risque de maladies cardiovasculaires (61). On les trouve principalement dans les graisses d'origine animale telles que le beurre, la crème, le fromage, à l'exception des huiles issues des graisses de poisson. On les trouve également dans les aliments fabriqués à partir de ces sources de graisses (pâtisseries, charcuterie, produits laitiers) et dans certaines huiles végétales comme l'huile de palme.

Acides gras insaturés

Les AG insaturés (AGI) se trouvent dans les poissons gras, les huiles végétales, aident à la formation du bon cholestérol, le HDL-cholestérol (62). Ils sont à privilégier dans le cadre d'une alimentation équilibrée.

Certains d'eux sont indispensables à notre métabolisme, ils sont dits « essentiels », car notre corps ne peut pas les synthétiser, ils sont donc inévitablement obtenus à partir de notre alimentation. Ils participent à la production de certaines hormones.

Biosynthèse des acides gras ou lipogénèse :

Certains de nos organes ont la capacité de synthétiser des acides gras. Le principal étant le foie, mais il n'est pas le seul, en moindre quantité, le tissu adipeux ou les glandes mammaires lors de la lactation en sont également capables. Cette biosynthèse hépatique nécessitera :

AcétylCoA + ATP + NADPH

Le premier AG synthétisé par l'organisme est l'acide palmitique à partir de l'acétyl coA, qui sera donc le précurseur des autres AG non essentiels, cette étape s'appelle également la synthèse de Wakil.

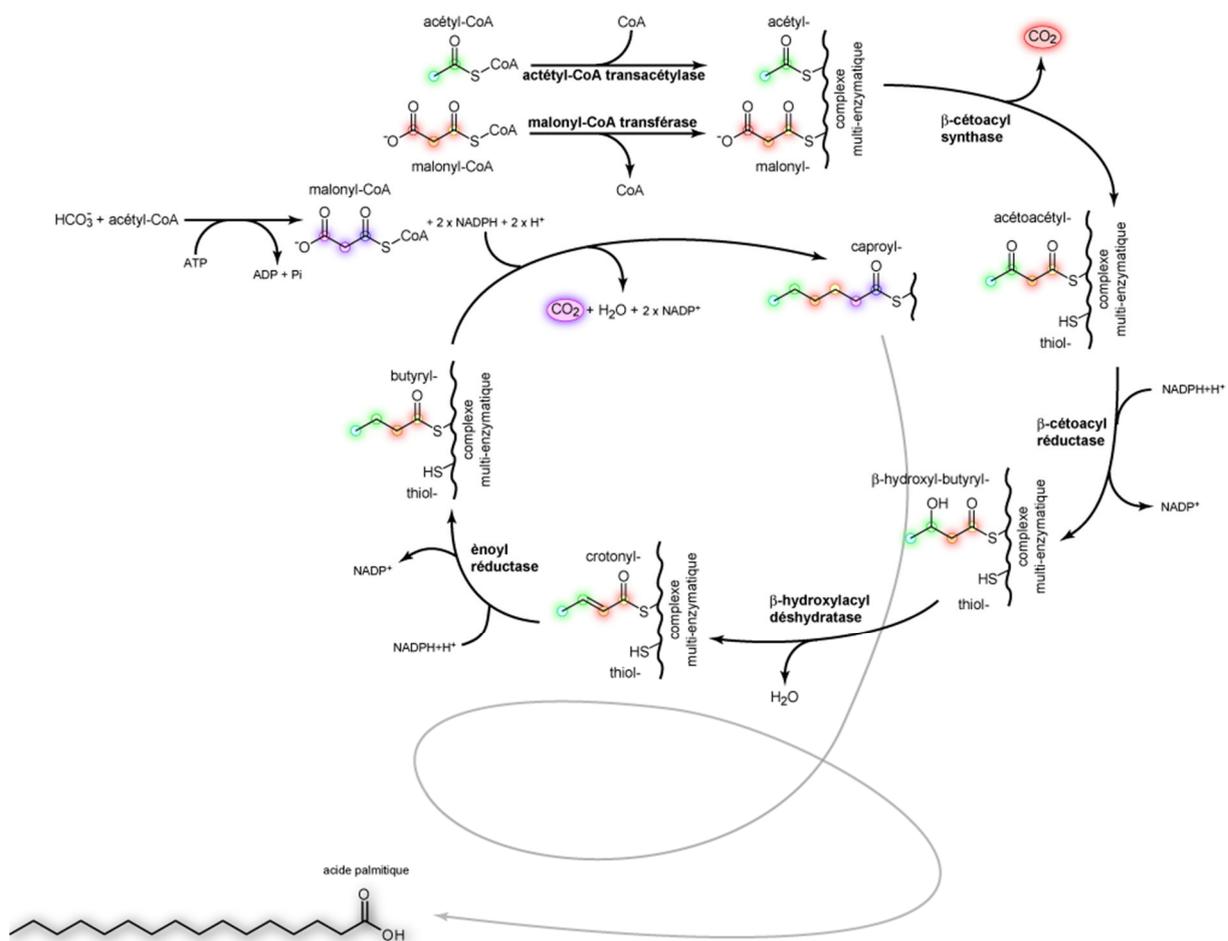


Figure 22 : Synthèse de l'acide palmitique

Nous arrivons donc à l'acide palmitique qui est un acide gras saturé à 16 carbones.

À partir de cet acide palmitique, il y aura des étapes d'élongation dans le réticulum endoplasmique (RE), et de désaturation au niveau de la membrane du RE. Ces étapes donneront lieu à la production des autres AG grâce aux enzymes élongases (+ 2 carbones) et désaturases, qui ajoutent des insaturations jusqu'au 9^e carbone seulement, car après nous ne pourrions plus les digérer.

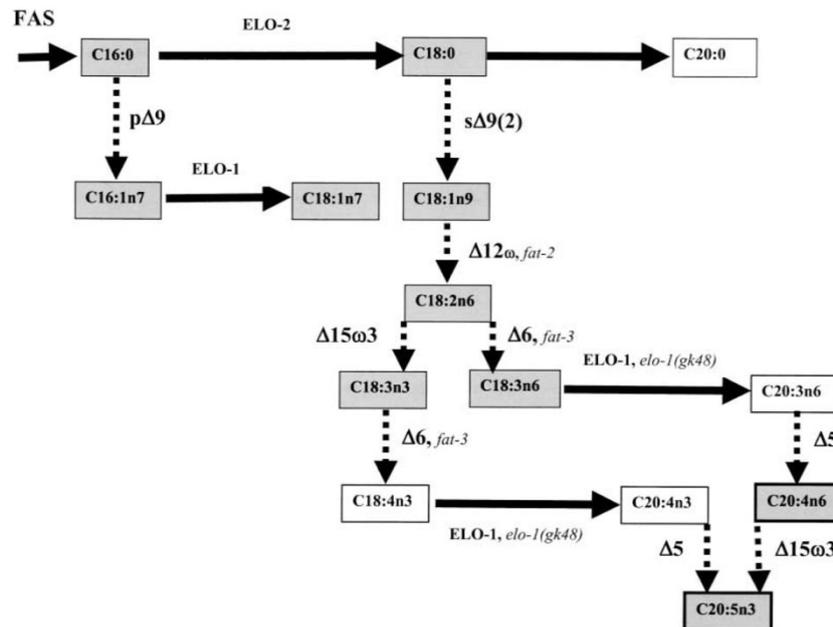


Figure 23 : Biosynthèse des acides gras

Les AG essentiels (acide linoléique (c18 2 : 9,12 oméga-6) et alpha linoléique (c18 3 : 9,12,15 oméga-3) eux, ne peuvent être synthétisés par l'organisme humain et devront être apportés par l'alimentation.

L'acide linoléique se trouve principalement dans les huiles telles que l'huile de colza, l'huile de soja, l'huile d'olive, l'huile de tournesol, l'huile de noix.

L'acide alpha linoléique lui se trouve plutôt dans les graines, l'huile de lin, les noix...

Ainsi, ces deux acides gras indispensables servent de précurseurs pour d'autres acides gras tels que : l'EPA (acide eicosapentaénoïque), le DHA (acide docosahexaénoïque) qui dérivent de l'acide alpha linoléique et du GLA (acide gamma-linolénique) et l'acide arachidonique (AA) qui dérivent de l'acide linoléique.

Les AG essentiels pourront également être transformés en acétyl CoA par B-oxydation afin de produire de l'ATP et donc de l'énergie.

Rôle des acides gras :

Les acides gras insaturés (AGI) ont plusieurs rôles fondamentaux dans la physiologie du corps humain :

- Rôle structural constituant des membranes biologiques avec les sphingolipides et phospholipides, ils assurent leur fluidité (63).
- Rôle de stockage d'énergie, dans le tissu adipeux sous forme de triglycéride (63).
- Rôle des oméga-3 dans la prévention de divers processus comme les processus inflammatoires avec libération de médiateurs chimiques impliqués dans la régulation de cette réponse (64).

Leur rôle est également non négligeable dans la prévention de maladies cardiovasculaires, de maladies métaboliques... Ils peuvent être des facteurs aggravants ou protecteurs.

2.2. Rôle des oméga-3 dans l'athérosclérose

2.2.1. Fluidité membranaire

Les phospholipides sont les constituants principaux des membranes plasmiques, leur qualité dépend de leur composition en acides gras (AG). Afin d'obtenir une membrane fluide déformable, il faut des AG qui soient sous forme tridimensionnelle cis (angle de cassure plus important) et qui détiennent des doubles liaisons. Ceci permet de créer de la distance entre les phospholipides, et ainsi diminuer les forces de Van der Waals.

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 par leur insaturation et leur forme cis permettent une fluidité optimale, à l'inverse des AGS (sans doubles liaisons), des AG sous forme trans (forme linéaire) et d'un excès d'acide arachidonique. (Le ratio oméga-6/oméga-3 doit être optimal.)

Attention, une perte de fluidité rend la membrane rigide. Cette rigidité est responsable d'une mauvaise communication intercellulaire et d'une difficulté pour absorber le LDL-cholestérol circulant ce qui peut provoquer une athérogénicité et une hyperagrégabilité plaquettaire (65).

2.2.2. Diminution des processus de calcification

Des chercheurs de l'université de Pittsburgh aux États-Unis ont étudié le lien entre la consommation d'acides gras oméga-3 et le durcissement des artères (44). Leur étude a inclus 998 hommes en bonne santé, âgés de 40 à 49 ans. La calcification de leur aorte, qui est un marqueur de l'athérosclérose, a été mesurée par tomographie et leur taux d'oméga-3 a été dosé dans le sang. Les chercheurs ont observé que les calcifications de l'aorte étaient plus importantes chez ceux qui avaient des niveaux d'acide gras DHA. Les auteurs ont conclu que le DHA, plus que l'EPA, est une molécule qui pourrait aider à la prévention et au traitement de l'athérosclérose (65).

2.2.3. Stabilisation et diminution de la plaque d'athérome

L'étude Cherry (66) a permis d'examiner si la stabilisation puis la régression et de la plaque coronaire sont renforcées par l'ajout d'EPA à la pitavastatine à forte dose (PTV). La thérapie combinée EPA / PTV a significativement réduit le volume de la plaque coronaire par rapport au traitement PTV seul. La stabilisation de la plaque a également été renforcée par le traitement EPA/PTV chez les patients atteints d'angine de poitrine stable en particulier. L'ajout d'EPA est une option prometteuse pour réduire le risque résiduel de coronaropathie dans le cadre d'un traitement intensif par statines. Dans le cadre de l'essai *Prevención con Dieta Mediterránea* (PREDIMED), les IRM réalisées lors de l'étude ont montré une association inverse entre les taux d'EPA et la teneur en lipides de la plaque chez les patients atteints d'athérosclérose avancée. De plus cette association soutient l'idée que cet acide gras pourrait améliorer la santé cardiovasculaire grâce à la stabilisation des plaques d'athérome avancées (67).

2.2.4. Diminution des taux de TG

Dans une déclaration scientifique de 2002 de l'*American Heart Association*, les EPA et DHA ont été recommandés (à une dose de 2-4 g/jour) pour réduire les taux de TG chez les patients avec une hypertriglycéridémie. Depuis 2002, les agents d'ordonnance contenant de l'EPA + DHA ou de l'EPA seul ont été approuvés par la *Food and Drug Administration* pour le traitement de triglycérides très élevés (≥ 500 mg/dL). Ces agents sont également largement utilisés pour l'hypertriglycéridémie plus modérée (200-499 mg/dL). Une méta-analyse a montré que des apports moyens de 3,25 g d'EPA et/ou de DHA sont nécessaires pour normaliser un taux de triglycérides excessif (68). Lors de l'essai REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events With EPA Intervention Trial*), un essai randomisé contrôlé par placebo de l'EPA, uniquement chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie à haut risque et traités par une statine, il est montré que la supplémentation à base de 4 g par jour d'EPA permet de réduire de 25 % la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez des personnes dans cette situation (69).

2.2.5. Effets anti-agrégation plaquettaire, anti-inflammatoire et vasorelaxant

Un article a été publié en 1984 selon lequel seulement 150 mg/jour d'EPA supplémentaire réduisait significativement l'agrégation plaquettaire (70). Un déséquilibre du rapport des oméga-6 (activité pro-inflammatoire) / oméga-3 (activité anti-inflammatoire) avec trop d'oméga-6 au regard des oméga-3, favorise les phénomènes d'inflammation, d'agrégation, et de vasoconstriction avec plus de risques aux niveaux cardiovasculaires (angine de poitrine, Infarctus du myocarde, thrombose) (71). Les mécanismes sous-jacents aux actions anti-inflammatoires de l'EPA et du DHA comprennent une altération de la composition en phospholipides de la membrane cellulaire, la perturbation des radeaux lipidiques, l'inhibition du facteur de transcription pro-inflammatoire NF κ B. Des essais chez l'homme démontrent le bénéfice des oméga-3 oraux dans la stabilisation des plaques d'athérosclérose avancées (référence). Les oméga-3 par voie intraveineuse peuvent avoir des avantages chez les patients gravement malades en réduisant l'inflammation. Les actions anti-inflammatoires de l'EPA, du DHA et de leurs dérivés sont d'une pertinence clinique.

2.2.6. Résolution de l'inflammation

Les médiateurs prorésolution SPMs (*specialized pro-resolving mediators*) bloquent l'afflux de cellules inflammatoires et favorisent leur sortie, modulent les réponses pro-inflammatoires des lymphocytes T et favorisent la clairance des agents pathogènes et des cellules mortes (efférocytose), toutes ces fonctions servant à limiter les lésions tissulaires tout en permettant la réparation des tissus lésés. De nombreuses maladies inflammatoires chroniques, y compris l'athérosclérose avancée, sont caractérisées par un déséquilibre entre les médiateurs prorésolutions et pro-inflammatoires, tels que les leucotriènes, conduisant à une résolution défectueuse de l'inflammation, des lésions tissulaires et de l'inflammation) (72). En particulier, les plaques d'athérosclérose cliniquement dangereuses se caractérisent par une résolution altérée de l'inflammation, notamment une efferocytose défectueuse et le développement d'un noyau lipidique nécrotique (72). L'amélioration de l'équilibre entre les processus pro-inflammatoires et prorésolutions permet la résolution de l'inflammation d'où la nécessité d'apporter dans l'alimentation un apport satisfaisant en EPA et DHA (73) (Figure 24).

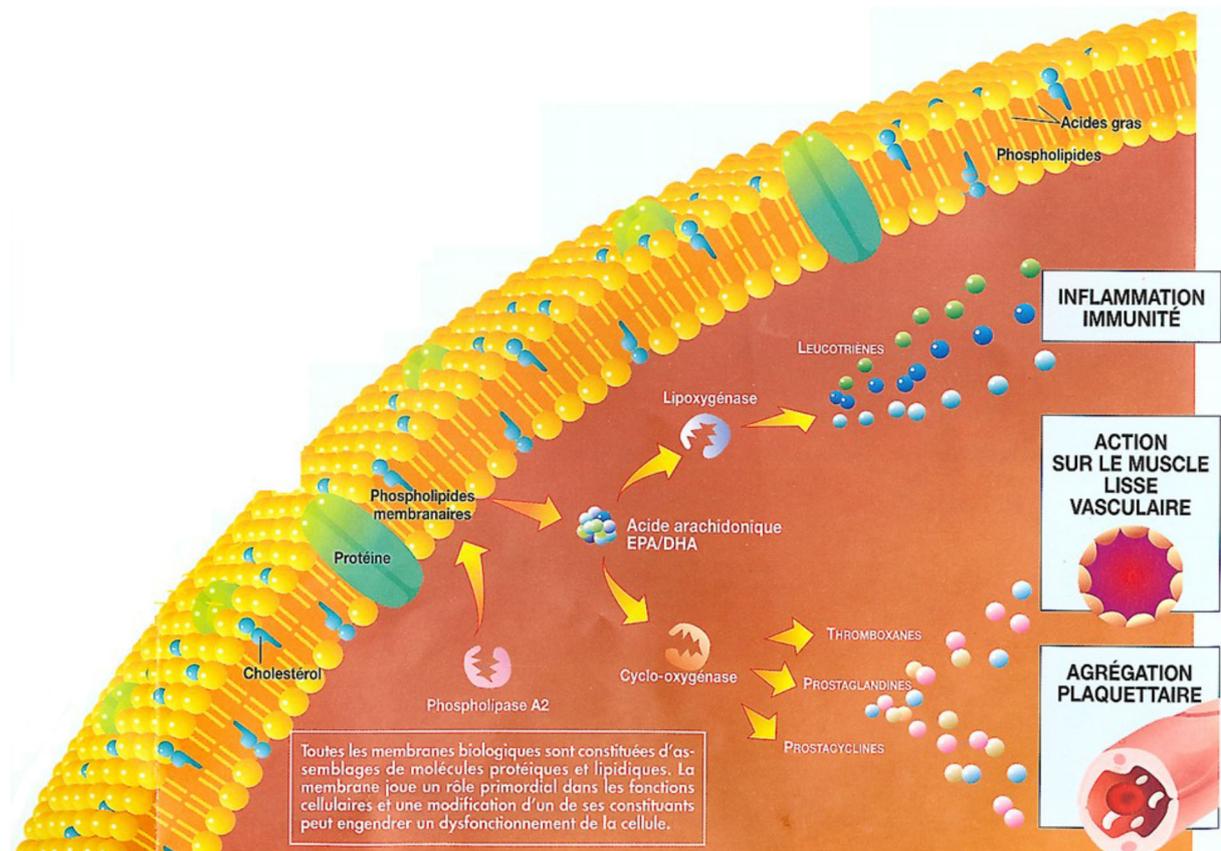


Figure 24 : voies enzymatiques de synthèse des oméga-3 et oméga-6 et des différents médiateurs de l'inflammation

2.3. Besoin en oméga-3

Pour une personne en bonne santé, une dose d'oméga-3 de l'ordre de 500 à 1 000 mg. d'EPA et de DHA au quotidien permet d'entretenir sa santé de façon optimale et de se préserver des maladies cardiovasculaires. Des dosages plus importants sont utiles dans le cadre de certaines pathologies. L'utilisation de fortes doses d'oméga-3 est nécessaire pour obtenir des bénéfices sur la santé cardiovasculaire au sein des populations à risque. Pour obtenir des effets sur la tension artérielle, un dosage d'environ 3 g par jour est indiqué, pour normaliser les taux de TG en excès, un dosage d'environ 3,25 g par jour (68,74).

2.4. Évaluation des carences en acides gras

Il existe de nombreuses techniques de dosage afin d'évaluer le profil et la teneur en AG : la détermination du profil en acides gras érythrocytaire est une méthode standardisée qui mesure la composition en AG des érythrocytes. Cette technique est un bon indicateur de biodisponibilité à long terme de ces acides gras (75,76). L'indice d'oméga-3 (%) est défini comme la proportion de la somme de la teneur en EPA et en DHA dans la teneur totale en acides gras de la membrane érythrocytaire (75). C'est un bon indicateur de l'incorporation d'acides gras dans les tissus (57). Il est influencé par de nombreux facteurs, tels que le tabagisme, l'activité physique (dont l'intensité diminue l'indice d'oméga-3) et les gènes (77). Un indicateur entre 8 et 10 % est considéré comme idéal en l'état actuel des connaissances (75). L'index pro-inflammatoire : AA/EPA permet de déterminer l'intensité de la réaction inflammatoire quand elle est déclenchée, le rapport optimal est de 3, aujourd'hui le rapport AA/EPA est de 15. (Il y a 10 000 ans le rapport AA/EPA était de 1 ; il y a 200 ans, le rapport AA/EPA était de 3, il y a 60 ans rapport AA/EPA était de 6).

Toutes les publications à ce sujet confirment que notre alimentation actuelle n'apporte plus le rapport AA/EPA auquel notre organisme était habitué depuis des milliers d'années et qui assurait une réponse inflammatoire équilibrée (78)(79). Le rapport oméga-6 / oméga-3 est un indicateur d'une bonne alimentation. Ce ratio, selon les recommandations de l'Afssaps, devrait être proche de 5, c'est-à-dire que l'alimentation devrait apporter 5 molécules d'oméga-6 pour 1 d'oméga-3. En effet, l'alimentation occidentale privilégie la consommation d'oméga-6 au désavantage des oméga-3. Ainsi, le ratio moyen de 15 dans notre pays et aux États-Unis peut atteindre 40.

3. Coenzyme Q10

Les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMGCoA) réductase sont fréquemment utilisés pour le traitement d'affections associées à des taux élevés de cholestérol circulant (statines). Mais c'est un traitement qui n'est pas sans danger. En effet, diverses myopathies ont été signalées après le traitement. En fait, 10,5 % des patients (80) sous traitement par statine peuvent ressentir des douleurs musculaires, effet secondaire le plus courant. Les enquêtes menées auprès des patients suggèrent qu'environ 30 % des patients sous statine interrompent le traitement en raison de douleurs musculaires, de raideurs, de crampes, de faiblesse et de fatigue (80). Une rhabdomyolyse grave, potentiellement mortelle, mais très rare, peut survenir également.

Les statines sont des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, une enzyme clé dans la régulation de la production de mévalonate, qui est le précurseur commun dans la voie métabolique du cholestérol et la synthèse de CoQ10. Le traitement de l'hypercholestérolémie avec des statines entraîne une réduction des taux sériques de CoQ10 (Figure 25).

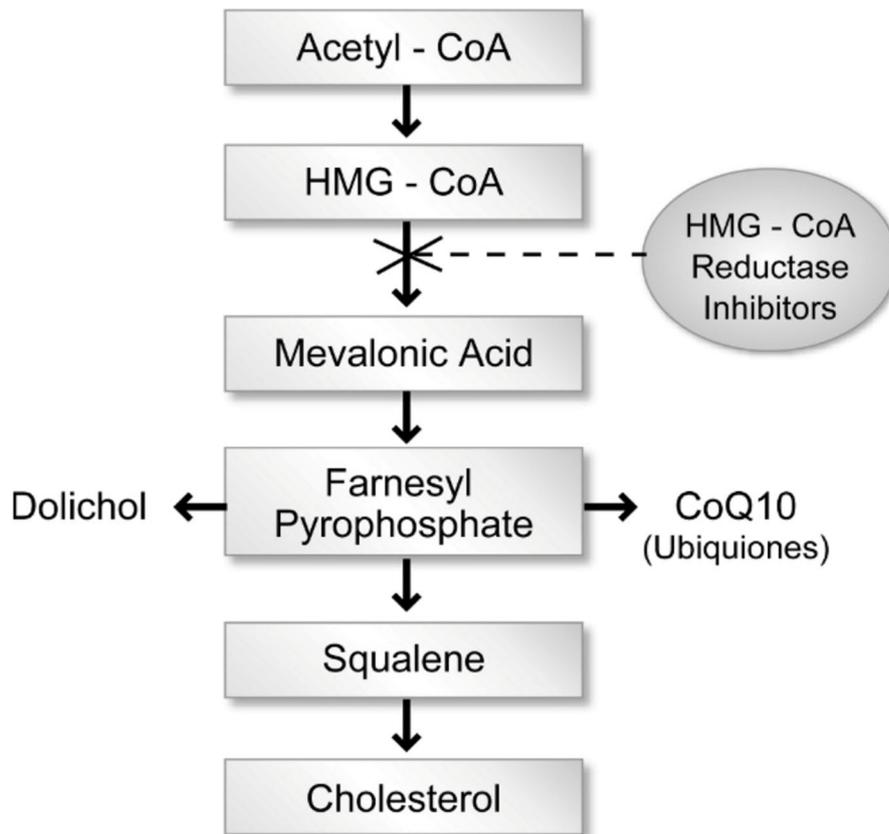


Figure 25 : Action de HMG – CoA réductase sur la biosynthèse du cholestérol

3.1. Présentation du Coenzyme Q10

La CoQ10, également connue sous le nom d'ubiquinone, est un composé de benzoquinone hautement liposoluble synthétisé de manière endogène dans le corps humain à partir de la tyrosine (80). Situé dans la région de la bicouche phospholipidique de pratiquement toutes les membranes cellulaires (81). Ce composé essentiel du corps humain est synthétisé dans la membrane mitochondriale interne (82).

Biosynthèse du coenzyme Q10

La CoQ10 est le seul lipide synthétisé de manière endogène avec une fonction redox chez les mammifères et présente une large distribution tissulaire et intracellulaire (81).

On le retrouve dans tous les organes du corps particulièrement à des concentrations plus élevées dans les tissus à forte activité métabolique, comme le cœur, les reins, le foie et les muscles (80).

À la fois apporté par notre alimentation, il peut aussi être synthétisé activement par nos cellules. Formées à partir de l'Acétyl CoA, les réactions en jeu sont les mêmes que pour la biosynthèse de cholestérol. La synthèse de Cholestérol et de Coenzyme Q10 est régulée par une enzyme clé : l'HMG CoA réductase.

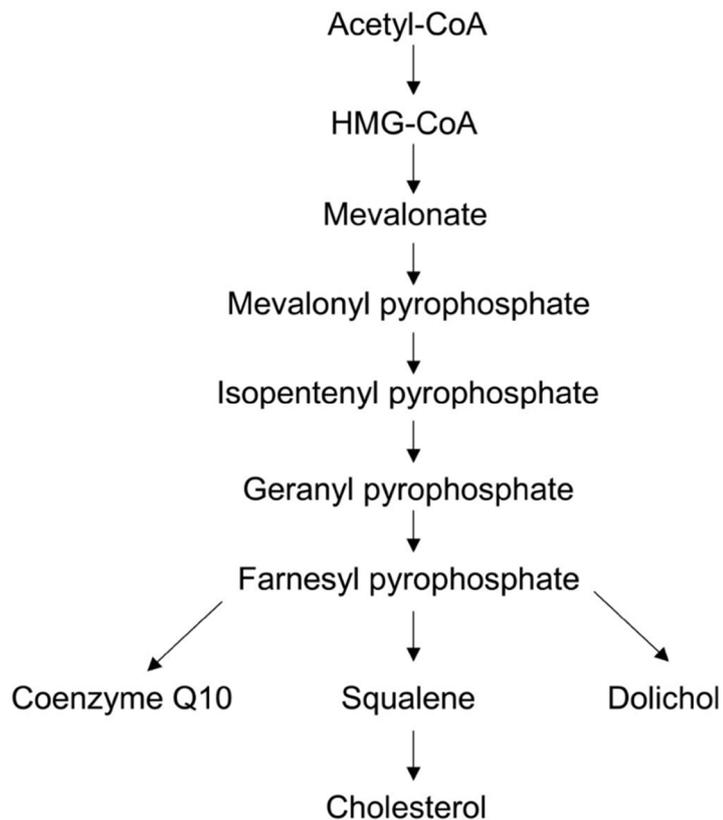


Figure 27 : Voie de biosynthèse du cholestérol et du coenzyme Q10

3.2. Rôle du CoQ10

3.2.1. Action antioxydante sur les lipides et les lipoprotéines plasmatiques

La forme réduite du CoQ10 sa, (CoQ10H₂ ou ubiquinol), est un puissant antioxydant. Il est le seul antioxydant liposoluble produit naturellement chez l'homme. protégeant protéines, lipides et ADN de l'oxydation (83).

L'ubiquinol inhibe la peroxydation des lipides membranaires ainsi que celle des lipides des lipoprotéiques circulantes. En particulier, CoQ10H₂, a été étudié dans les lipoprotéines humaines de basse densité (LDL) (84). De plus, l'ubiquinol-10, en plus de réagir directement avec les radicaux peroxydes, réduit efficacement le radical alpha-tocophéroxyde en alpha-tocophérol (vitamine E) et élimine ainsi un radical potentiellement pro-oxydant en régénère la forme active de la vitamine E. Des études menées sur la peroxydabilité des LDL par rapport à la teneur en ubiquinol indique clairement qu'au stade précoce des processus d'oxydation, l'ubiquinol est l'antioxydant le plus actif (85).

Les LDL sont des cibles privilégiées de l'oxydation, ce qui diminue leur affinité pour les récepteurs hépatiques et donc entraîne une épuration moins efficace. Leur captation par les macrophages les transformera en cellules spumeuses à haut pouvoir athérogène et incapables de dégrader les LDL oxydés.

La supplémentation en CoQ10 exogène entraîne une augmentation de la teneur en ubiquinol des LDL et une diminution de leur peroxydabilité (86).

3.2.2. Action antiathérogène

En protégeant les LDL de l'oxydation, l'ubiquinol joue également un rôle dans la prévention de l'athérosclérose. Il réduit les niveaux de lipides peroxydés liés aux lipoprotéines dans les lésions athérosclérotiques et la taille de ces lésions dans l'aorte. Il réduit également la concentration des β 2-intégrines CD11b à la surface des monocytes, limitant l'interaction entre les monocytes et l'endothélium vasculaire endommagé.

Enfin, le CoQ10 permet de limiter le dysfonctionnement endothélial en stimulant la libération d'oxyde nitrique par ce dernier.

3.2.3. Action sur la bioénergie mitochondriale

Une carence en CoQ10 résultant d'un traitement par statine peut perturber le métabolisme énergétique cellulaire et contribuer au développement de la myopathie et d'autres symptômes musculaires (82). Les statines peuvent abaisser le niveau de CoQ10 jusqu'à 40 % au moyen du blocage de l'HMG-CoA réductase (82).

3.3. Besoin en CoQ10

La plupart des études ont recommandé des doses de supplémentation de 100 à 300 mg/jour (87).

3.4. Bénéfice d'une supplémentation en CoQ10

Plusieurs études ont été menées ces dernières années pour déterminer les effets de la supplémentation en CoQ10 sur les effets secondaires des statines (Tableau 12). Trois de ces études (88)(89)(90) ont examiné tous les principaux effets secondaires des statines, tandis que les autres (91)(92) se sont contentées d'examiner l'effet de l'ubiquinol.

Auteurs	Populations étudiées	Doses quotidiennes de CoQ ₁₀	Durée de l'étude	Résultats
Langsjoen et al., 2005	50 patients souffrant d'EI des statines	240mg + arrêt des statines	22 mois	Diminution de la fatigue, des myalgies, des dyspnées, des pertes de mémoire, et des neuropathies périphériques
Caso et al., 2007	32 patients atteints de myalgies induites par les statines	100mg (associés à une statine)	30 jours	- Diminution de la sévérité des douleurs de 40% - Diminution de l'influence sur les activités de la vie quotidienne de 38%
Zlatohlavek et al., 2012	28 patients atteints de myopathies induites par les statines	60mg d'ubiquinol	6 mois	- Diminution des myalgies de 53,8% - Diminution de la faiblesse musculaire de 44,4%
Vidyarathi et al., 2012	43 patients intolérants aux statines	100mg + augmentation progressive des doses de statine	16,2 mois en moyenne	Augmentation de la tolérance aux statines
Fedacko et al., 2012	60 patients atteints de myopathies induites par les	200mg	3 mois	Diminution des myalgies, de la faiblesse musculaire, de la fatigue et des

Tableau 12 : Les études montrant les bénéfices d'une supplémentation en CoQ10 pour améliorer la tolérance des statines

CONCLUSION

Bien que la prescription de traitement hypolipémiant ait diminué au cours de ses dernières années, dans la plupart des cas, la pratique de l'activité physique, le contrôle du surpoids et de l'obésité, ainsi que l'adaptation de modes de vie sains (mesures fondamentales pour prévenir l'hypercholestérolémie) est délaissée au profit de traitements hypolipémiants. Or, les plus prescrits de ces traitements peuvent entraîner de nombreux effets indésirables.

Une alimentation saine associée à des suppléments nutritionnels peut jouer un rôle important dans la réduction de la morbidité et des coûts de soins de santé associés. Cette prévention primaire est au cœur du rôle du pharmacien. Le rôle de ce dernier est de réduire les coûts financiers et humains liés aux maladies cardiovasculaires. Cependant comme vu précédemment encore trop peu de patients sous traitement font attention à l'alimentation par manque de connaissance, de recommandations et d'envie.

Le pharmacien peut avoir un impact significatif sur l'information, les conseils et la motivation du patient. Cela passera par l'éducation des patients sur l'alimentation ainsi que sur la possibilité de se supplémenter. Il sera dans son devoir d'accompagner ses patients lors du suivi. Le discours et les outils suggérés devront être adaptés au niveau des motivations, des habitudes et des croyances du patient.

Trouver des solutions aux défis mondiaux affectant la santé nécessite d'approfondir les recherches sur l'alimentation et le domaine de la nutrition. Les tendances à un mode de vie sain ont entraîné une croissance rapide de la catégorie des compléments alimentaires et de la micronutrition.

Par conséquent cela conduit au besoin urgent pour les diététiciens, les médecins et les pharmaciens d'obtenir des preuves scientifiques pour étayer l'efficacité et l'innocuité d'un large spectre d'ingrédients actifs.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des Figures

Figure 1 :	Structure chimique du cholestérol et sa numérotation.....	17
Figure 2:	Synthèse du mévalonate à partir de trois molécules d'acétyl CoA.....	19
Figure 3 :	Conversion du mévalonate en deux isoprènes activés.....	20
Figure 4 :	Condensation de six unité isoprènes activés pour former le squalène.....	21
Figure 5 :	Cyclisation du squalène.....	22
Figure 6 :	Schéma de la structure d'une partie de lipoprotéine.....	23
Figure 7 :	Transport du cholestérol.....	24
Figure 8 :	Systematic Coronary Risk Estimation (Score).....	32
Figure 9 :	Coupe d'une artère avec plaque d'athérome.....	36
Figure 10 :	Mécanisme d'action des statines.....	45
Figure 11:	Évolution, en fonction du sexe, de la proportion d'adultes de 18-74 ans avec un traitement hypolipémiant, entre ENNS-2006 et Esteban 2015. France Métropolitaine.....	52
Figure 12 :	Le récepteur aux LDL en absence et en présente de PCSK9.....	55
Figure 13 :	Schéma simplifié de l'absorption intestinale du cholestérol et des stérols végétaux.....	63
Figure 14 :	Effet de la prise d'une margarine enrichie avec du sitostanol, respectivement 1,8 et 2,6 g/l en comparaison avec la même margarine non enrichie. La prise de la margarine est stoppée après 12 mois.....	64
Figure 15 :	Proportion d'adultes sous traitement hypocholestérolémiant consommant : A/ Fromage, par jour.....	73
Figure 16 :	Proportion d'adultes sous traitement hypocholestérolémiant consommant : B /Viande grasse ou charcuterie ; C/ Lait entier, yaourt entier ;.....	74
Figure 17 :	Proportion d'adultes sous traitement hypocholestérolémiant consommant : G/ poissons ou produits de la mer par semaine ; H/ Huile végétale, margarine végétale par jour.....	76
Figure 18 :	Proportion d'adultes sous traitement hypocholestérolémiant consommant : I/ Fruit et légumes ; J/ Pains, féculents, céréales par jour.....	77
Figure 19 :	Proportion d'adultes sous traitement hypocholestérolémiant consommant : K/ Produits enrichis en stérols par jour.....	78
Figure 20 :	Répartition des comportements alimentaires et de leurs influences sur les taux de cholestérol.....	79
Figure 21 :	La roue du changement (d'après James O. Prochaska et Carlo C. Diclemente – 1982).....	81
Figure 22 :	Synthèse de l'acide palmitique.....	88
Figure 23 :	Biosynthèse des acides gras.....	89
Figure 24 :	Voies enzymatiques de synthèse des oméga-3 et oméga-6 et des différents médiateurs de l'inflammation.....	93
Figure 25 :	Action de HMG – CoA réductase sur la biosynthèse du cholestérol.....	96
Figure 26 :	Structure chimique du CoEnzyme Q10.....	97
Figure 27 :	Voie de biosynthèse du cholestérol et du coenzyme Q10.....	98

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de la stratégie thérapeutique en fonction des niveaux de risque cardiovasculaire.....	34
Tableau 2 : Choix de la statine en fonction du risque cardiovasculaire.....	41
Tableau 3 : Différences pharmacocinétiques entre les statines.....	46
Tableau 4 : Variation en pourcentage de la concentration plasmatique de cholestérol à lipoprotéines de basse densité avec les posologies approuvées des six statines actuellement disponibles chez les patients atteints d'hypercholestérolémie	47
Tableau 5: Anomalies des tests de la fonction hépatique (LFTs) dans les principaux essais cliniques	49
Tableau 6 : Caractéristiques démographiques et initiales des patients avec et sans symptômes musculaires dans l'étude Primo	51
Tableau 7 : Les fibrates commercialisées	54
Tableau 8 : Les anticorps anti-PCSK9 commercialisées	55
Tableau 9 : Teneur en stérols végétaux d'une sélection d'aliments	61
Tableau 10 : Teneur en fibre de certains aliments	66
Tableau 11 : Sources de fibres	68
Tableau 12 : Les études montrant les bénéfices d'une supplémentation en CoQ10 pour améliorer la tolérance des statines	100

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Schlienger JL. L'édifiante histoire du cholestérol : de la pierre de fiel au récepteur aux LDL: The edifying cholesterol story: From 'gall stone' to the LDL receptor. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 févr 2012;6(1):97-103.
2. AKBAR DA. Chapter 10 : Biosynthèse du cholestérol, des stéroïdes et des isoprénoïdes [Internet]. BORZUYA UNIVERSITY. 2017 [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <http://brussels-scientific.com/?p=8524>
3. DR Mike Laker. Cholestérol. Modus Vivendi. 2014.
4. Lecerf JM. Le cholestérol décrypté. edi8; 2017. 119 p.
5. Le rôle de la vitamine D dans l'immunité | PiLeJe Micronutrition [Internet]. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/role-vitamine-d-immunite>
6. Balicco A, Oleko A, Szego E, Boschat L, Deschamps V, Saoudi A, et al. Protocole Esteban: une Étude transversale de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (2014–2016). *Toxicologie analytique et clinique*. 2017;29(4):517-37.
7. Schwaller JD. Les autotests sous la loupe.
8. Bilan sanguin du cholestérol et des triglycérides [Internet]. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/trop-cholesterol-triglycerides-dans-sang-dyslipidemie/diagnostic-surveillance>
9. ANHET.f [Internet]. 2019 [cité 3 janv 2023]. Mes examens. Disponible sur: <https://www.anhet.fr/examens>
10. Dr Jean-Pierre. Cholestérol, utile ou nocif? Guy Trédaniel.
11. David Paitraud. VIDAL. [cité 15 févr 2023]. Pour faire le plein de « bon » cholestérol, arrêtez de fumer! Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/18021-pour-faire-le-plein-de-bon-cholesterol-arretez-de-fumer.html>
12. Fédération française de cardiologie. Les méfaits du tabac sur le cœur et les vaisseaux [Internet]. FFC. 2016 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/les-mefaits-du-tabac-sur-le-coeur-et-les-vaisseaux/>
13. Lecerf JM. Tabagisme et poids – Smoking and weight. mise au point.
14. Baker WL, Baker EL, Coleman CI. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis [Internet]. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2009 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK77190/>

15. Institut de cardiologie de Montréal. Institut de Cardiologie de Montréal. [cité 15 févr 2023]. Sédentarité. Disponible sur: <https://www.icm-mhi.org/fr/sedentarite>
16. Adel Rima, Jean Paul Humair. Revue Medicale Suisse. [cité 9 janv 2023]. Scores de risque cardiovasculaire : pourquoi, comment et quand les utiliser ? Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-264/scores-de-risque-cardiovasculaire-pourquoi-comment-et-quand-les-utiliser>
17. Zeitouni M, Sabouret P, Kerneis M, Silvain J, Collet JP, Bruckert E, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemia: strengths and limitations. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 23 juill 2021;7(4):324-33.
18. Inflammation in atherosclerosis - PubMed [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595467/>
19. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Ischémie mésentérique aiguë - Troubles gastro-intestinaux. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/abdomen-aigu-et-chirurgie-digestive/isch%C3%A9mie-m%C3%A9sent%C3%A9rique-aigu%C3%AB>
20. Ischémie mésentérique aiguë | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/ischemie-mesenterique-aigue>
21. Qu'est-ce que l'artérite des membres inférieurs ? [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/arterite-arteriopathie-oblitterante-des-membres-inferieurs/definition-causes-facteurs-risque>
22. Le Hello C, Fouillet L, Boulon C, Rivière S, El Jaouhari A, Seffert B, et al. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. La Revue de Médecine Interne. 1 oct 2020;41(10):667-72.
23. Dupagne D. La saga du cholestérol [Internet]. [cité 10 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.atoute.org/n/article289.html>
24. Michel de Lorgeril, MD; Patricia Salen, BSc; Jean-Louis Martin, PhD; Isabelle Monjaud, BSc; Jacques Delaye, MD; Nicole Mamelle, PhD. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction Final Report of the Lyon Diet Heart Study.
25. 2017_has_dyslipidemies_prise_en_charge_synthese_0.pdf [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017_has_dyslipidemies_prise_en_charge_synthese_0.pdf
26. Farnier M. Histoire des statines. Médecine des Maladies Métaboliques. 1 oct 2013;7(5):407-12.
27. VIDAL [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Statines : le rapport bénéfice/risque reste favorable malgré le risque identifié de diabète. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/14597-statines-le-rapport-benefice-risque-reste-favorable-malgre-le-risque-identifie-de-diabete.html>

28. Montange D, Davani S. Pharmacogénétique des statines et toxicité musculaire.
29. Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med.* 1 oct 2001;111(5):390-400.
30. VIDAL [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Les médicaments contre l'excès de cholestérol. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/cholesterol/medicaments.html>
31. Farmer JA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Saf.* sept 2000;23(3):197-213.
32. Béliard S, Valéro R. La prescription des statines en pratique. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 1 oct 2020;34(3):223-6.
33. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* déc 2005;19(6):403-14.
34. VIDAL [Internet]. [cité 8 févr 2023]. ézétimibe : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ezetimibe-22496.html>
35. Actualité - Médicaments hypocholestérolémiants anti-PCSK9 : la prescription élargie aux médecins vasculaires et aux neurologues - ANSM [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-hypocholesterolemiant-anti-pcsk9-la-prescription-elargie-aux-medecins-vasculaires-et-aux-neurologues>
36. Alkindi M, Siminovitch KA, Gupta M, Genest J. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Hypercholesterolemia: Targeting PCSK9. *Can J Cardiol.* déc 2016;32(12):1552-60.
37. Iveta Petrova-Slater; Andrea Denegri; Elena Pasotti; Maria Grazia Rossi; David Spirk; Walter F.Riesen; Tiziano Moccetti; Marco Moccetti. *Revue Medicale Suisse.* [cité 9 févr 2023]. Inhibiteurs de la PCSK9. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-558/inhibiteurs-de-la-pcsk9>
38. fédération française de cardiologie. Le sport permet-il d'abaisser le cholestérol? [Internet]. FFC. 2016 [cité 13 mai 2023]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/le-sport-permet-il-d-abaisser-le-cholesterol/>
39. IRBMS (Institut de recherche du bien être de la médecine et du sport). IRBMS. 2023 [cité 13 mai 2023]. Quels exercices pour lutter contre le cholestérol? Disponible sur: <https://www.irbms.com/exercice-pour-lutter-contre-cholesterol/>
40. Serge Kownator, Marine Kinnel. Recommandations ESC 2019 : Dyslipidémies [Internet]. [cité 13 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Recommandations-ESC-2019-Dyslipidemies>
41. Ameli. Alcool : repères de consommation [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/alcool-sante/definition-reperes-consommation>

42. Santé Publique France. Quels sont les risques de la consommation d'alcool pour la santé ? [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/alcool/articles/quels-sont-les-risques-de-la-consommation-d-alcool-pour-la-sante>
43. Schlienger JL. [Alcohol and cardiovascular system: mechanisms of the protective effects]. *Pathol Biol (Paris)*. nov 2001;49(9):764-8.
44. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2017 [cité 3 août 2023]. La table de composition nutritionnelle du Ciqual. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/la-table-de-composition-nutritionnelle-du-ciqual>
45. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 17 mai 2023]. Les lipides. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
46. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 mai 2003;77(5):1146-55.
47. E. Bruckert, J. Chapman, J. Ferrières, M. Krempf. *approche diététique de l'hypercholestérolémie*. Maloine. 2015.
48. Giral P, Moulin P. Les phytostérols : quelle utilisation en clinique pour abaisser le LDL-cholestérol ? *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 sept 2008;2(4):373-7.
49. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med*. 16 nov 1995;333(20):1308-12.
50. Anne Dufour et Carol Garnier. *Ma bible de l'alimentation anticholestérol*. Leduc.s.
51. Fédération française de cardiologie. 5 aliments riches en fibres [Internet]. FFC. 2016 [cité 12 mai 2023]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/5-aliments-riches-en-fibres/>
52. ANSES. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Table CIQUAL 2023 [Internet]. [cité 12 mai 2023]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/>
53. Hansel B, Giral P. Cholestérol alimentaire et morbi/mortalité cardiovasculaire. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 1 sept 2015;50(4):202-8.
54. Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr*. févr 2006;9(1a):105-10.
55. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini G, Casini A. Mediterranean diet and health. *BioFactors (Oxford, England)*. 1 juill 2013;39.

56. Sikalidis AK, Kelleher AH, Kristo AS. Mediterranean Diet. Encyclopedia. juin 2021;1(2):371-87.
57. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2013 [cité 6 sept 2023]. Poissons et produits de la pêche : synthèse des recommandations de l'Agence. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/poissons-et-produits-de-la-p%C3%A0che-synth%C3%A8se-des-recommandations-de-l%E2%80%99agence>
58. Qu'est-ce que la micronutrition ? [Internet]. IEDM. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.iedm.asso.fr/la-micronutrition/definition-de-la-micronutrition/>
59. Compléments alimentaires [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-base-dalgues>
60. VIDAL [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Les acides gras saturés, insaturés et trans. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/lipides-energie/acides-gras-satures-insatures-trans.html>
61. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2012 [cité 3 juin 2023]. Les acides gras trans. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-trans>
62. Lecerf JM. Acides gras et maladies cardiovasculaires. De l'épidémiologie à la pratique clinique. *Sci Aliments*. 28 déc 2008;28(6):407-14.
63. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 23 avr 2023]. Les lipides. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
64. Acides gras et inflammation - Penser Santé | Penser Santé [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Acides gras et inflammation - Penser Santé. Disponible sur: <https://www.pensersante.fr/acides-gras-et-inflammation-penser-sante>
65. Mahajan H, Choo J, Masaki K, Fujiyoshi A, Guo J, Evans R, et al. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and aortic calcification in middle-aged men: The population-based cross-sectional ERA-JUMP study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. août 2019;29(8):837-46.
66. Watanabe T, Ando K, Daidoji H, Otaki Y, Sugawara S, Matsui M, et al. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *J Cardiol*. déc 2017;70(6):537-44.
67. Bargalló N, Gilabert R, Romero-Mamani ES, Cofán M, Calder PC, Fitó M, et al. Red Blood Cell Eicosapentaenoic Acid Inversely Relates to MRI-Assessed Carotid Plaque Lipid Core Burden in Elders at High Cardiovascular Risk. *Nutrients*. sept 2017;9(9):1036.
68. Gao H, Geng T, Huang T, Zhao Q. Fish oil supplementation and insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 3 juill 2017;16(1):131.

69. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 3 janv 2019;380(1):11-22.
70. F D, E V, M L, M D, P D. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis after intake of small amount of icosapentaenoic acid. *Thrombosis research* [Internet]. 12 janv 1984 [cité 9 mars 2023];36(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6098051/>
71. Ap S. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of Nutrition* [Internet]. déc 2002 [cité 9 mars 2023];21(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12480795/>
72. Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol*. janv 2010;10(1):36-46.
73. Bäck M, Yurdagul A, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. juill 2019;16(7):389-406.
74. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 5 mars 2019;139(10):e56-528.
75. Schuchardt JP, Hahn A. Bioavailability of long-chain omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. juill 2013;89(1):1-8.
76. Miura K, Hughes MCB, Ungerer JPJ, Smith DD, Green AC. Absolute versus relative measures of plasma fatty acids and health outcomes: example of phospholipid omega-3 and omega-6 fatty acids and all-cause mortality in women. *Eur J Nutr*. mars 2018;57(2):713-22.
77. Köhler A, Heinrich J, von Schacky C. Bioavailability of Dietary Omega-3 Fatty Acids Added to a Variety of Sausages in Healthy Individuals. *Nutrients*. 19 juin 2017;9(6):629.
78. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2006;91(2):439-46.
79. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother*. nov 2006;60(9):502-7.
80. Arenas-Jal M, Suñé-Negre JM, García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. mars 2020;19(2):574-94.
81. Potgieter M, Pretorius E, Pepper MS. Primary and secondary coenzyme Q10 deficiency: the role of therapeutic supplementation. *Nutr Rev*. mars 2013;71(3):180-8.

82. Zozina VI, Covantev S, Goroshko OA, Krasnykh LM, Kukes VG. Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem. *Curr Cardiol Rev.* 2018;14(3):164-74.
83. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Coenzyme Q10 (CoQ10) - Sujets spéciaux. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/sujets-sp%C3%A9ciaux/compl%C3%A9ments-alimentaires/coenzyme-q10-coq10>
84. Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and Antioxidant Properties of Coenzyme Q10: Recent Developments. *Mol Biotechnol.* 1 sept 2007;37(1):31-7.
85. Stocker R, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alpha-tocopherol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 mars 1991;88(5):1646-50.
86. Mohr D, Bowry VW, Stocker R. Dietary supplementation with coenzyme Q10 results in increased levels of ubiquinol-10 within circulating lipoproteins and increased resistance of human low-density lipoprotein to the initiation of lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta.* 26 juin 1992;1126(3):247-54.
87. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 19 avr 2023]. Coenzyme Q10 (CoQ10) - Sujets spéciaux. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/sujets-sp%C3%A9ciaux/compl%C3%A9ments-alimentaires/coenzyme-q10-coq10>
88. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, McEwan RG, Frampton CM, George PM, et al. Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Simvastatin-Induced Myalgia. *The American Journal of Cardiology.* 1 nov 2007;100(9):1400-3.
89. Vidyarthi M, Jacob P, Chowdhury TA. Oral use of “Low and Slow” Rosuvastatin with Co-Enzyme Q10 in patients with Statin-Induced Myalgia: Retrospective case review. *Indian J Endocrinol Metab.* déc 2012;16(Suppl 2):S498-500.
90. Langsjoen PH, Langsjoen JO, Langsjoen AM, Lucas LA. Treatment of statin adverse effects with supplemental Coenzyme Q10 and statin drug discontinuation. *Biofactors.* 2005;25(1-4):147-52.
91. Zlatohlavek L, Vrablik M, Grauova B, Motykova E, Ceska R. The effect of coenzyme Q10 in statin myopathy. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33 Suppl 2:98-101.
92. Coenzyme Q(10) and selenium in statin-associated myopathy treatment - PubMed [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23458201/>

ANNEXE

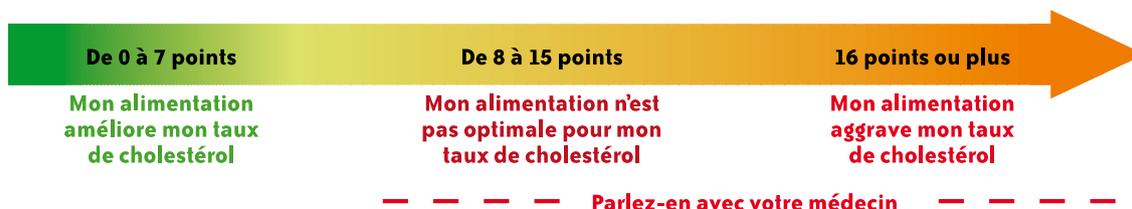
QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION ALIMENTAIRE

Évaluez votre alimentation en 5 minutes

Entourez les cases correspondant aux quantités d'aliment que vous consommez, soit par semaine, soit par jour, calculez vos points et interprétez vos résultats.

ENTOURER LA QUANTITÉ CONSOMMÉE PAR SEMAINE					
Catégories alimentaires	Portion	Quantités			
Viandes grasses (côtes, entrecôtes, porc, mouton, agneau) ou charcuteries (sauf jambon dégraissé)	100 g ou 1 saucisse ou 6 tranches de saucisson	6 ou +	3 à 5	1 à 2	0 à 1
Poissons ou produits de la mer	Nombre de fois par semaine	0	1	2	3 ou +
Quiches ou pizzas (même maison) ou plats préparés industriels (sauf plats allégés)	Nombre de fois par semaine	5 ou +	3 à 4	2 à 3	0 à 1
Produits enrichis en stérols végétaux (marques Cholegram®, Danacol®, Isoactistérol®, Proactiv®)	Portion (20g de margarine, 2 yaourts, 1 spécialité laitière ou une dose de vinaigrette)	0 à 3	3 à 4	5 à 6	7 ou +
Beurre (cuit et cru) ou crème fraîche entière ou saindoux ou margarines dures (en emballage papier type Astra®, Végétaline®)	1 noix ou 10 à 15 g ou 1 cuillère à soupe	7 ou +	5 à 6	3 à 4	0 à 3
Lait entier, yaourt entier, yaourt crémeux, fromage blanc 40%, crème dessert	1 pot ou équivalent	7 ou +	5 à 6	3 à 4	0 à 3
Biscuit ou viennoiserie ou pâtisserie ou glace	1 part ou équivalent (1 gâteau, 1 viennoiserie ou 6 biscuits)	5 ou +	3 à 4	2 à 3	0 à 1

ENTOURER LA QUANTITÉ CONSOMMÉE PAR JOUR					
Fruits, légumes cuits et crus	1 fruit ou 1 jus 100% pur jus ou 1 assiette de légumes crus ou cuits	0 à 2	2 à 3	3 à 4	5 ou +
Pain, féculents (riz, pâtes, pommes de terre...), céréales	50 g de pain (1/4 de baguette) ou 1 assiette de féculents	0 à 2	2	3	4 ou +
Fromages	30 g (ex : 1/8° de camembert)	+ de 2	2	1	0 à 1
Huile végétale (tournesol, olive...), margarine végétale	1 cuillère à soupe ou 10 g de margarine	0 à 1	1	2	3 ou +
Nombre de cases cochées par colonne :		-----	-----	-----	-----
CALCULEZ VOS POINTS !					
Calcul du score		x3	x2	x1	Ne pas reporter + 0
		-----	-----	-----	Somme = -----



* : ce questionnaire validé a fait l'objet d'une publication (cf : Béliard S, Coudert M, Valéro R, Charbonnier L, Duchêne E, Allaert FA, Bruckert E. Validation of a short food frequency questionnaire to evaluate nutritional life styles in hypercholesterolemic patients. Annales d'endocrinologie 2012 (nov) in press.)

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.

JULIEN Naïs – Le rôle de la nutrition et micronutrition dans l’hypercholestérolémie

Résumé : Le cholestérol, constituant de toutes les membranes cellulaires, joue un rôle structural indispensable. Cependant, en trop grande quantité, il provoquera une hypercholestérolémie faisant partie de la grande famille des dyslipidémies. L’hypercholestérolémie provoque un dépôt dans les artères de cholestérol, et pourra être la cause d’une augmentation du risque pour plusieurs maladies cardiovasculaires, notamment l’athérosclérose qui pourra évoluer en angine de poitrine, Infarctus du myocarde, Accident vasculaire cérébrale, Infarctus mésentérique aiguë, Artérite oblitérante des membres inférieurs... Des traitements hypolipémiant sont actuellement disponibles pour lutter contre l’hypercholestérolémie, notamment le grand groupe des statines, mais provoquant de nombreux effets indésirables sur le long terme. Afin de lutter contre la sur prescription de ces traitements, le patient doit prendre conscience des multiples facteurs de risques modifiables notamment dans son mode de vie : tabagisme, activité physique, obésité, sédentarité... Une alimentation saine associée à des suppléments nutritionnels peut jouer un rôle important dans la réduction de la morbidité et des coûts de soins de santé associés. Cette prévention primaire est au cœur du rôle du pharmacien. Il peut sensibiliser ses patients aux risques pour leur santé, les accompagner au mieux sur leur gestion nutritionnelle et leur proposer une supplémentation adaptée et sûre, associée à des conseils de bon usage.

Mots-clés : Cholestérol - Nutrition - Micronutrition - Acide Gras - oméga-3 - Coenzyme Q10 - Hypercholestérolémie - Hypolipémiant – Statine.