

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N°

LES DYSLIPIDEMIES A L'OFFICINE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 30 mars 2012

par

Florent MIGNET

Né le 26 octobre 1985 à Pessac

Examineurs de la thèse

Pr Jacques BUXERAUDPrésident
Dr Françoise MARRE-FOURNIER.....Directeur de thèse
Dr Marcel GONCALVESJUGE

REMERCIEMENTS

À monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD

Chimie organique et thérapeutique, Professeur de l'université de Limoges
Merci de présider cette thèse et de m'accorder l'honneur de juger ce travail.

À madame le Docteur Françoise MARRE-FOURNIER

Biochimie et biochimie moléculaire, Maître de conférence de l'université de Limoges.

Merci de diriger cette thèse et d'avoir été disponible durant mes études.

À monsieur Marcel GONCALVES

Pharmacien titulaire au Palais sur Vienne

Merci d'accepter de juger cette thèse, d'avoir été mon maître de stage et de m'avoir consacré du temps pour apprendre mon métier de pharmacien d'officine.

À mes parents, Marjorie, mon frère, ma cousine Julia, ma famille, pour m'avoir soutenu, aidé, et avoir toujours été à mon écoute durant ma vie professionnelle et personnelle.

À mes amis, Coach, Nicus, Fred, GSM, le Keud, Francois, Coin coin Guillaume, Thibal, Alex, Benji, Prial, loulard ,Paf, Romain, Julien, Jc, PE, la bourrique, Bouquette, DSM, Gru-gru, Julie, fof, Alex, Cissou, Fino, Laurie, Flo, Amé , Marie ...la corpo..., à Jeaninne, Daniel, Yannick, Boubou et Gabi, aux marseillais...

À la pharmacie goncalves : Marcel et Stéphanie Goncalves, Agnès, Bernadette, Emilie et Laetitia. J'ai passé de très bon moments avec vous tous.

CORPS ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE LIMOGES

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc DUROUX

1er VICE-DOYEN : Madame Catherine FAGNÈRE, Maître de Conférences

2ème VICE-DOYEN : Monsieur Serge BATTU, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
DESMOULIÈRE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES

PHARMACEUTIQUES :

LACHÂTRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
---------------------	-----------------------------------

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNÈRE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LÉGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

VIGNOLES Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES

DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

DREYFUSS Marie-Françoise

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

PROFESSEUR CERTIFIÉ :

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

SOMMAIRE

SOMMAIRE	8
INTRODUCTION	10
CHAPITRE I STRUCTURE ET METABOLISME DES LIPOPROTEINES	12
1. LES LIPIDES DES LIPOPROTEINES	13
1.1 LES TRIGLYCERIDES (TG)	13
1.2 LE CHOLESTEROL.....	14
1.3 LES PHOSPHOLIPIDES	15
2. LES APOLIPOPROTEINES	15
2.1 APOLIPOPROTEINE A I.....	15
2.2 APOLIPOPROTEINE A II	15
2.3 APOLIPOPROTEINE A IV.....	16
2.4 APOLIPOPROTEINE B	16
2.5 APOLIPOPROTEINE C	16
2.6 APOLIPOPROTEINE E.....	16
2.7 APOLIPOPROTEINE LP(A)	17
3. LA CLASSIFICATION DES LIPOPROTEINES	17
3.1 LES CHYLOMICRONS	17
3.2 VLDL : VERY LOW DENSITY LIPOPROTEINS.....	17
3.3 IDL : INTERMEDIATE DENSITY LIPOPROTEINS.....	18
3.4 LDL : LOW DENSITY LIPOPROTEINS	18
3.5 HDL : HIGH DENSITY LIPOPROTEINS	18
4. METABOLISME DES LIPOPROTEINES	20
4.1 CYCLE EXOGENE DES LIPIDES.....	20
4.2 CYCLE ENDOGENE DES LIPIDES.....	21
CHAPITRE II EXPLORATIONS ET PATHOLOGIES	25
1. EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	25

1.1	LE PRELEVEMENT SANGUIN.....	25
1.2	ASPECT DU SERUM.....	25
1.3	VALEURS DE REFERENCE DU CHOLESTEROL ET DES TRIGLYCERIDES	26
1.4	STRATEGIE DE DEPISTAGE.ET DE SUIVI DU BILAN LIPIDIQUE	33
1.5	MISE EN EVIDENCE D'UNE HYPERLIPOPROTEINEMIE SECONDAIRE	35
1.6	LES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ASSOCIES A UNE DYSLIPIDEMIE	36
2.	L'ANALYSE DES LIPIDES PLASMATIQUES	37
2.1	DOSAGE DU CHOLESTEROL TOTAL.....	37
2.2	DOSAGE DES TRIGLYCERIDES	38
2.3	DOSAGE DU CHOLESTEROL-HDL ET DU CHOLESTEROL-LDL	38
2.4	DOSAGE DES APOLIPOPROTEINES (METHODES IMMUNOLOGIQUES).....	40
3.	PRESENTATION DES DYSLIPIDEMIES	42
3.1	HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALES II A (25 % DES DYSLIPIDEMIES).....	43
3.2	LES HYPERTRIGLYCERIDEMIES	48
3.3	LES DYSLIPIDEMIES MIXTES	51
3.4	LES HYPERLIPIDEMIES SECONDAIRES	53
3.5	LES HYPOLIPIDEMIES	56
4.	LE DOSAGE DU CHOLESTEROL PAR AUTO-DIAGNOSTIQUE	57
	CHAPITRE III LA PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIQUE	59
1.	LA DIETOTHERAPIE.....	61
1.1	RAPPEL SUR LES DIFFERENTS ACIDES GRAS.....	61
1.2	LES REGLES HYGIENODIETETIQUES CHEZ LE SUJET SAIN	63
1.3	LA DIETOTHERAPIE CHEZ LE PATIENT DYSLIPIDEMIQUE	69
2.	TRAITEMENT MEDICAMENTEUX ET STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	77
2.1	LES DIFFERENTS TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX	78
2.2	STRATEGIE THERAPEUTIQUE	102
	CONCLUSION	107
	BIBLIOGRAPHIE	108
	ANNEXES	115

LISTE DES FIGURES	125
LISTE DE TABLEAU	126
LISTE DES ABREVIATIONS.....	127
SERMENT DE GALIEN	129

INTRODUCTION

Les dyslipidémies sont des anomalies qualitatives ou quantitatives des lipoprotéines plasmatiques, dont le risque le plus fréquent est d'entraîner une maladie athéromateuse. Ces maladies peuvent être source de pathologies cardiovasculaire comme les accidents vasculaires cérébraux, l'infarctus du myocarde, les artériopathies des membres inférieurs. On estime que le taux de cholestérol total est supérieur à 2.5g/l chez 10 millions de français et supérieur à 3g/l chez 2 millions de français. Il s'agit ainsi d'une des affections les plus fréquentes. Les dyslipidémies peuvent être primitives (d'origine constitutionnelle) pouvant subvenir chez l'enfant. Le plus souvent elles apparaissent chez l'adulte et sont liées à des conditions environnementales (alimentation et mode de vie). (35,47) Elles peuvent avoir une origine secondaire, due à un état pathologique ou due à une iatrogénie.

Les dyslipidémies seront recherchées chez les adultes à partir de 20 ans mais elles peuvent être découvertes suite à un événement clinique (un accident cardiovasculaire, une pancréatite aiguë ou une enquête familiale). Elles peuvent également être découvertes lors d'un bilan cardiovasculaire chez des sujets ayant des facteurs de risque (une hypertension artérielle, un diabète, la consommation de tabac, une obésité). (27)

Les études épidémiologiques ont montré que la nutrition a une place importante dans l'apparition des maladies cardiovasculaires. Le premier élément de la prise en charge sera donc nutritionnel. Le régime adéquat est relativement compliqué à mettre en œuvre, les modifications sont fréquentes. Si la diétothérapie est insuffisante, elle devra être associée à un traitement médicamenteux : les hypolipémiants. Les critères de prise en charge sont établis par l'AFSSAPS ; le traitement, qu'il soit préventif ou curatif prendra en compte les facteurs de risque cardiovasculaire. (27,49)

Nous rappellerons les structures, le rôle et le métabolisme des différentes lipoprotéines. Il s'en suivra la présentation et la stratégie de dépistage de cette pathologie, puis nous aborderons la présentation des différents types de dyslipidémies, les différents traitements et la stratégie de prise en charge seront enfin abordées.

CHAPITRE I STRUCTURE ET METABOLISME DES LIPOPROTEINES

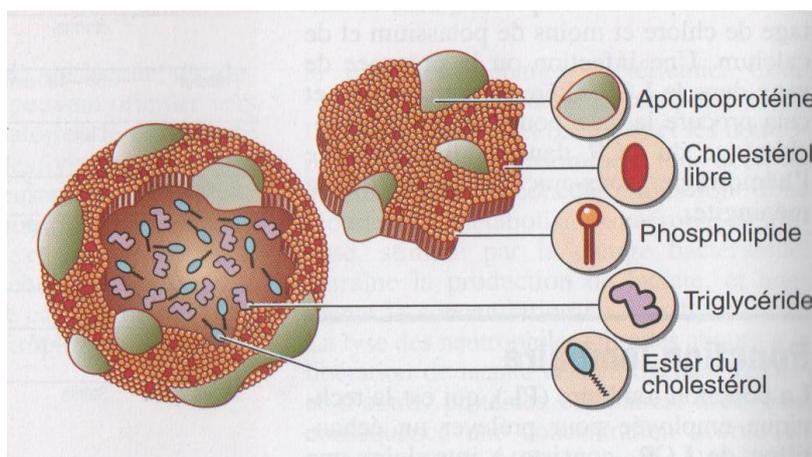


Figure 1 : structure d'une lipoprotéine (6)

1. LES LIPIDES DES LIPOPROTEINES

1.1 Les triglycérides (TG)

Ce sont des triesters d'acides gras : en effet 3 acides gras se fixent sur une molécule de glycérol.

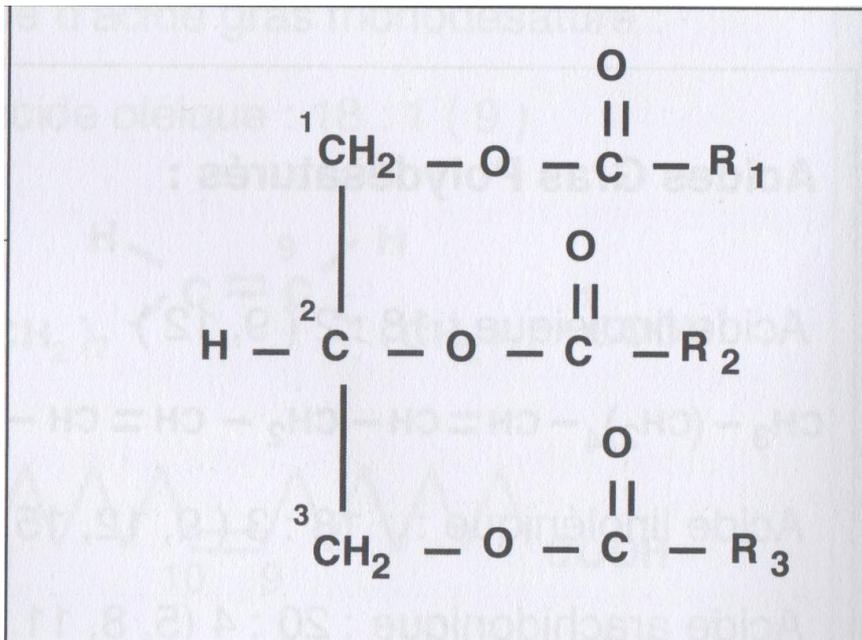


Figure 2 : Formule des triglycérides (13)

Leur synthèse se déroule dans le tissu adipeux ainsi que dans les hépatocytes et entérocytes :

- Dans les adipocytes, les triglycérides constituent des réserves énergétiques.
- Dans le foie, les TG composent une partie des lipoprotéines de très basse densité VLDL (Very low density lipoprotein).
- Dans les entérocytes, ils sont hydrolysés par la lipase pancréatique et associés aux lipoprotéines pour former les chylomicrons. (51)

1.2 Le cholestérol

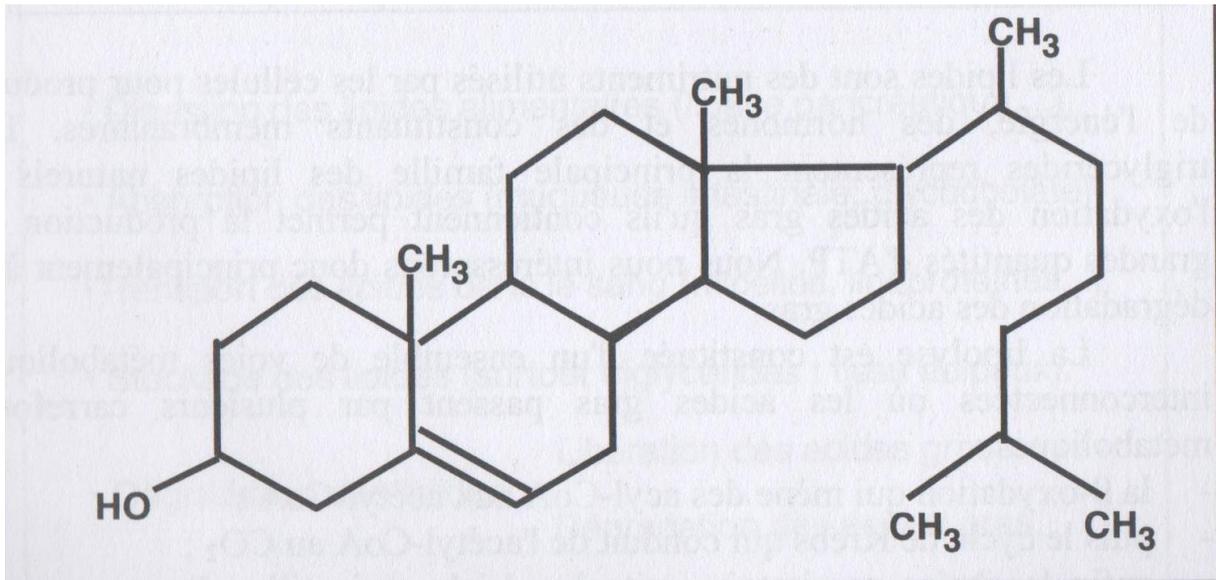


Figure 3 : formule du cholestérol (23)

La structure contient 27 carbones. Il a comme précurseur le beta hydroxy-béta-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) ; il s'en suit la formation du mévalonate, d'unités isopréniques actives, du squalène, du lanostérol et enfin du cholestérol. Cette synthèse est régulée par l' HMG-CoA réductase. Son métabolisme se déroule dans le cytoplasme et le réticulum endoplasmique. Le cholestérol subit une estérification dans le plasma par la lécithincholestérol-acyltransférase (LCAT) et dans les cellules par l'acylCoenzyme-A-cholestérol-acyltransférase (ACAT). Le catabolisme du cholestérol a lieu dans le foie. Les acides biliaires formés influencent l'absorption intestinale des lipides. Il joue un rôle dans la structure des membranes.

On distinguera deux sources de cholestérol :

- une source endogène, la biosynthèse se fait essentiellement dans le foie (50 %) mais également dans l'intestin, le tissu nerveux, la peau et la paroi artérielle.

- une source exogène, le cholestérol alimentaire ne doit pas dépasser un quart des besoins de l'organisme (16)

1.3 Les phospholipides

Ce sont essentiellement les lécithines et les sphingolipides. Ils constituent la partie externe de la surface des lipoprotéines.

2. LES APOPLIPOPOTEINES

2.1 Apolipoprotéine A I

Elle constitue l'apoprotéine majeure des HDL, soit 70 % de la masse protéique totale des HDL.

Elle est synthétisée dans le foie et l'intestin. L'augmentation de sa concentration plasmatique entraîne une diminution du risque cardiovasculaire. Elle active la LCAT (lécithine-cholestérol-acyl-transférase), qui est l'enzyme responsable de l'estérification du cholestérol plasmatique permettant le retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie. (51,45)

2.2 Apolipoprotéine A II

Elle est la deuxième apolipoprotéine des HDL, son rôle physiologique est mal connu. (7)

2.3 Apolipoprotéine A IV

Elle est synthétisée dans l'intestin, elle aurait un rôle dans l'activation des LCAT. (7)

2.4 Apolipoprotéine B

Elle est le constituant majeur des VLDL et des LDL. L'apo B 100 est synthétisée par le foie, elle participe majoritairement à l'élaboration des VLDL, elle transporte le cholestérol et les triglycérides et possède des récepteurs des LDL. L'apo B 48 est synthétisée par l'intestin, elle intervient dans la synthèse des chylomicrons. (7,40)

2.5 Apolipoprotéine C

L'apo CI active la LCAT, l'apo CII active la LPL (lipoprotéine lipase) hydrolysant ainsi les triglycérides plasmatiques, ceci permet l'utilisation des acides gras par les tissus. L'apo CIII au contraire inhibe la LPL. (40)

2.6 Apolipoprotéine E

L'apo E permet la reconnaissance des lipoprotéines par les cellules. On distinguera d'une part des récepteurs hépatiques spécifiques de l'apo E captant les lipoprotéines d'origine intestinal, (ce sont les récepteurs des chylomicrons résiduels) et d'autre part les récepteurs des LDL qui reconnaissent les apo B et E. (7,40)

2.7 La lipoprotéine Lp(a)

Cette lipoprotéine plasmatique possède des propriétés physico-chimiques voisines de celle des LDL. En revanche elle possède une seule glycoprotéine spécifique l'apo (a) lié à l'apolipoprotéine B100 par un seul pont disulfure. Son rôle est inconnu mais sa concentration élevée est corrélée avec un risque élevé d'athérosclérose (51,40,45)

3. LA CLASSIFICATION DES LIPOPROTEINES

Elles sont classées en fonction de leur densité.

3.1 Les chylomicrons

Ils ont la densité la plus basse ; ainsi ils flottent à la densité saline du plasma.

Ils sont d'origine intestinale et seront présents dans la circulation après un repas riche en graisse mais pas à jeun.

Ces lipoprotéines sont les principaux transporteurs des lipides alimentaires vers les lieux de stockage (tissus adipeux) ou d'utilisation (tissu musculaire).

Ils sont rapidement catabolisés par la lipoprotéine lipase. (7,45)

3.2 VLDL : very low density lipoproteins

Ce sont des lipoprotéines de basse densité.

Elles sont synthétisées dans le foie et transportent les triglycérides endogènes.

3.3 IDL : intermediate density lipoproteins

Ces lipoprotéines sont de densité intermédiaire. Elles sont riches en apo B et E.

3.4 LDL : low density lipoproteins

Les LDL sont des lipoprotéines de basse densité. Elles sont formées à partir des VLDL de la circulation et transportent le cholestérol vers les cellules périphériques.

3.5 HDL : high density lipoproteins

Les HDL sont des lipoprotéines de haute densité, elles ramènent le cholestérol en excès de la périphérie vers le foie.

Les HDL peuvent être subdivisés en HDL-2 et HDL-3, elles sont en remodelage intense.

Les densités des lipoprotéines diffèrent selon les compositions lipidiques et protéiques.

On distinguera la spécialisation de transport qui correspond au rôle de la lipoprotéine. (7)

Classification et caractéristiques des lipoprotéines					
Lipoprotéines	Densité (g/ml)	Diamètre moyen (nm)	Mobilité électrophorétique	Origine	Fonction principale
Chylomicrons	< 0,95	500	Reste au dépôt	Intestin	Transport des triglycérides exogènes
VLDL	0,96-1,006	43	pré-β	Foie	Transport des triglycérides endogènes
IDL	1,007-1,019	27	Broad β	Catabolisme des VLDL	Précurseur des LDL
LDL	1,02-1,063	22	β	Catabolisme des VLDL, via les IDL	Transport du cholestérol
HDL	1,064-1,21	8	α	Foie, intestin ; catabolisme des CM et VLDL	Transport reverse du cholestérol

Figure 4 : propriétés physico-chimiques et composition des principales lipoprotéines (7)

Les lipoprotéines les plus légères et les moins denses sont les plus riches en triglycérides. Les moins légères et les plus denses permettent le transport du cholestérol et des phospholipides. La composition des lipoprotéines circulantes varie, en effet il y a une dynamique d'échange entre les différentes classes.

La lipoprotéine (a) est atypique, sa composition correspond aux LDL avec une molécule d'apolipoprotéine (a) en plus pour chaque molécule d'apo B-100.

On peut également les classer en fonction de leur mobilité électrophorétique. (7)

4. METABOLISME DES LIPOPROTEINES

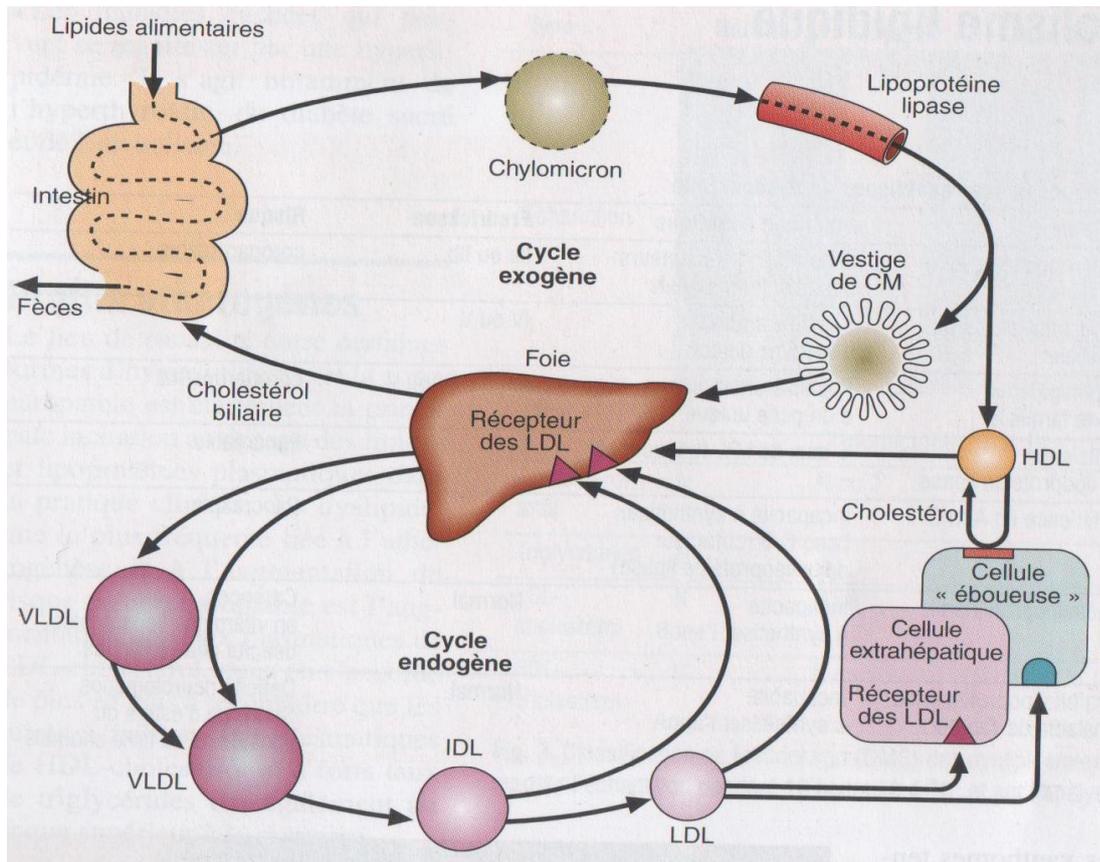


Figure 5 : métabolisme des lipoprotéines (31)

4.1 Cycle exogène des lipides

Les lipides alimentaires sont absorbés dans l'intestin grêle et incorporés aux chylomicrons. Les chylomicrons après passage dans la lymphe gagnent la circulation sanguine. Il y a donc libération des triglycérides par l'action de la LPL (lipoprotéine lipase), elle est localisée dans le tissu adipeux, les muscles cardiaques et squelettiques, les glandes mammaires. Les triglycérides deviennent plus petits et moins volumineux. On obtient ainsi la libération d'acides gras pouvant soit être utilisés comme source d'énergie ou comme réserve énergétique.

Les apo C II et apo E sont transférés des HDL aux chylomicrons. Au cours de l'hydrolyse des éléments de l'enveloppe des chylomicrons se détachent : le cholestérol, apo A, apo C-II, les phospholipides.

Ce catabolisme est « explosif » (demi-vie de 10 à 20 minutes) ce qui implique que les chylomicrons soient absents de la circulation après 12 heures de jeûne lipidique. Le cholestérol estérifié est transféré aux remnants de chylomicrons à partir des HDL par la *cholesterol ester transfer protein* CETP. Les remnants sont des lipoprotéines dérivant du métabolisme du cholestérol et sont éliminés par le foie. (7, 31,40)

4.2 Cycle endogène des lipides

La synthèse des VLDL a lieu dans les hépatocytes. Ces VLDL seront dégradés par la lipoprotéine lipase, elles contiennent de l'apo B, apo C et apo E ainsi que des triglycérides qu'elles transportent par ailleurs. La dégradation des VLDL aboutit à la formation d'IDL. Une partie des IDL sera capté par le foie par les récepteurs LDL « récepteur B, E », elles peuvent ainsi se lier aux apo B-100 et apo-E, les triglycérides seront hydrolysés par la triglycéride lipase hépatique. Les IDL deviennent ainsi des LDL.

Les LDL sont des transporteurs de cholestérol estérifié, elles reconnaîtront notamment les apo B 100. Puis viendra l'endocytose et la dégradation lysosomale après fusion avec un lysosome et libération de cholestérol libre. L'apo B sera dégradée par les protéases, les phospholipides par les phospholipidases. L'HMG-CoA reductase est l'enzyme limitante de la synthèse de cholestérol, il y aura contrôle négatif de cette synthèse par les récepteur LDL. Enfin l'ACAT Acyl-Coenzyme A-Cholesterol-Acyl-Transferase met en réserve le cholestérol sous forme d'ester.

Les macrophages peuvent capter les LDL : ce phénomène s'amplifie en cas d'augmentation de la fraction des LDL, cet évènement peut être initiateur de l'athérosclérose. Les concentrations en LDL sont faibles et augmentent jusqu' à la puberté.

Concernant la demi-vie, celle des VLDL ne dépasse pas 4 à 6 heures alors que celle des LDL dure plusieurs jours.

Les HDL sont synthétisées surtout par le foie et un peu par l'intestin grêle. Les HDL naissantes sont sous forme discoïdale comportent des phospholipides du cholestérol, de l'apo E de l'apo A. Elles contiennent du cholestérol très peu estérifié. Dans la circulation elles captent l'apo C et l'apo A des autres lipoprotéines et prendront ainsi une forme sphérique. Le cholestérol libre va subir l'action de la LCAT. La densité augmente, l' HDL 2 se convertit en HDL 3 car le cholestérol estérifié va migrer au centre, libérant des sites pour le cholestérol non estérifié, la particule peut donc de nouveau accepter du cholestérol non estérifié des lipoprotéines. Le cholestérol estérifié sera ensuite échangé en partie avec des triglycérides des chylomicrons et des VLDL par l'intervention de la Cholesteryl Ester Transfer Protein. (7,40)

5. LIPOPROTEINES ET ATHEROSCLEROSE

La plaque d'athérome se forme suite à une perturbation de la synthèse des apolipoprotéines ou un dysfonctionnement des récepteurs spécifiques, ceci entraîne une perturbation du métabolisme lipidique. Le fonctionnement des récepteurs pour les apo-B/E est perturbé par :

- un déficit quantitatif des récepteurs, dans certains cas d'hypercholestérolémies familiales.

- un déficit qualitatif dû à une consommation excessive de graisses saturées.

Les LDL séjournent plus longtemps dans le plasma, elles auront ainsi plus tendance à subir une oxydation. (39)

L'augmentation de leur concentration est plus fréquente chez l'homme que chez la femme, et elle augmente avec l'âge. Les LDL oxydés pénètrent dans les macrophages de l'intima des artères, ces cellules se chargent de cholestérol et deviennent des cellules spumeuses. Les macrophages transformés sécrètent des substances chimiotactiques et toxiques pour les cellules voisines (interleukine, TNF : *tumor necrosis factor alpha...*) qui attirent les monocytes circulants, ils se transforment ainsi en macrophages phagocytaires de LDL oxydées.

Les LDL oxydées inhibent la mobilité des macrophages et sont responsables d'une cytotoxicité des cellules environnantes, de la formation d'une brèche endothéliale, et d'une adhésion des plaquettes sanguines. Il y a libération de facteurs de croissance, prolifération des cellules musculaires lisses de la couche à l'extérieur de l'intima (la média) ainsi qu'une inflammation. Les cellules musculaires lisses se remplissent de cholestérol, sécrètent du collagène et meurent. On aura ainsi la formation d'une plaque fibreuse qui peut subir une calcification, ou rester stable.

On distinguera cependant plusieurs complications :

- un rétrécissement (sténose) de la lumière de l'artère pouvant provoquer une ischémie.
- la formation d'un caillot (thrombose) au niveau de la plaque obstruant ainsi l'artère
- la plaque peut également se nécroser, des débris peuvent être envoyés dans la circulation.

Les conséquences cliniques sont ainsi nombreuses :

- l'angine de poitrine ou l'infarctus du myocarde sont dus à la formation de plaque d'athérome au niveau coronarien.
- l'accident vasculaire cérébral est la conséquence d'une atteinte des carotides.
- la claudication intermittente des membres inférieurs peut évoluer vers une ischémie pouvant engendrer des amputations. (39,22)

CHAPITRE II : EXPLORATIONS ET PATHOLOGIES

1. EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

1.1 Le prélèvement sanguin

L'aspect du sérum est l'élément préalable de l'exploration biologique.

Lors du jeûne le sérum est limpide, il deviendra opalescent après le repas lié à la grande taille des chylomicrons et des VLDL.

Ainsi, le prélèvement devra avoir lieu après 12 à 14 heures de jeûne afin d'éviter la présence de chylomicrons dans la circulation.

De plus la consommation d'alcool, cause d'hypertrigycéridémie sera déconseillée ainsi que le changement de régime alimentaire.

Notons que le bilan lipidique d'un patient ayant subi un infarctus ou un accident vasculaire cérébral sera perturbé pendant plusieurs semaines lié à la perturbation du métabolisme des lipoprotéines. (40)

1.2 Aspect du serum

Il correspond au premier élément de l'exploration d'une anomalie lipidique.

Dans les conditions physiologiques, le sérum est clair et limpide.

Si les grosses lipoprotéines sont en excès, il se forme une émulsion qui rend le sérum opalescent voire lactescent, ceci est en relation avec les propriétés de dispersion de la lumière.

Si on le laisse au repos à froid (12h à 4°C) ou si on le centrifuge à froid (4°C) les chylomicrons flottent à la surface :

- s'il redevient limpide et qu'une couche de crème se forme en surface (crémage du sérum), cela est dû à la présence de très grosses lipoprotéines, les chylomicrons.
- s'il reste lactescent, cela signe la présence de grosses lipoprotéines, les VLDL. (7)

1.3 Valeurs de référence

1.3.1 Le cholestérol (CT)

Le taux de cholestérol plasmatique usuel chez un patient sans facteur de risque pour le cholestérol se situe entre 4,10 et 5,20 mmol/L soit 1,6-2,0 g/L. (20)

Il varie en fonction de l'âge, du sexe et de la technique de dosage utilisée :

- il est très bas à la naissance (inférieur à 2,6 mmol/L pour le cholestérol total et 1 mmol/L pour le cholestérol LDL) ;
- il augmente la première année de la vie ;
- jusqu' à 14 ans il y a une faible variation de la cholestérolémie ;
- il va diminuer à la puberté puis augmenter jusqu' à 60 ans chez les hommes et jusqu' à 45 ans chez les femmes ;
- la grossesse entraîne une augmentation de 30 %, la ménopause de 10 à 20 % ;

- Il y a une relation établie entre la cholestérolémie (surtout pour le cholestérol-LDL) et l'augmentation du risque cardiovasculaire, cependant pour le cholestérol-HDL la relation est inversée. (40)

Le cholestérol plasmatique diminue dans les conditions pathologiques suivantes :

- pathologies infectieuses, cancéreuses ;
- malnutrition ;
- cirrhose ;
- hyperthyroïdie ;
- maladies métaboliques congénitales (maladie de Tangier et abétalipoprotéïnémie). (26)

Il augmente au contraire dans les pathologies suivantes :

- hypothyroïdie ;
- myxoedème ;
- pancréatite aiguë ;
- néphrose lipoïdique ;
- myélome.

Le taux de cholestérol peut également varier dans certaines situations thérapeutiques.

Il diminuera avec la prise de :

- acide ascorbique ;
- L-thyroxine ;

- méthyl-Dopa.

Il augmentera avec les médicaments suivants :

- acide acétylsalicylique ;
- diclofénac ;
- tolbutamide ;
- prednisone ;
- diurétiques. (24)

1.3.2 Le cholestérol-HDL et LDL

Si le HDL est supérieur à 1mmol/L (0,4g/L), et que le LDL est inférieur à 4,1mmol/L, (1,6 g/L), alors ces valeurs correspondent à un bilan normal en l'absence de facteur de risque.

La détermination du HDL cholestérol permet le calcul du LDL-cholestérol par la formule de Friedewald :

$$\text{LDL cholestérol} = \text{cholestérol total} - \text{HDL cholestérol} - \frac{\text{triglycérides}}{X}$$

X=5 pour les triglycérides exprimés en g/L

X=2.2 pour les triglycérides en mmol/L

Il existe une autre formule : la formule de Dahlen, tient compte de la formule de Friedewald, par contre on ne peut pas l'appliquer si la triglycéridémie est supérieur à 4 g/L (4,6 mmol/L).

La formule de Friedwald est applicable si le taux des triglycérides est inférieur ou égal 3,9 mmol/L

$$\text{LDL-chol. (Dahlen)} = \text{LDL-chol. (Friedewald)} - (\text{Lp(a)} \text{ en g/L} \times 0,77)$$

(24)

Le cholestérol-HDL varie en fonction de :

- l'âge, il augmente avec celui-ci ;
- le sexe, il est plus élevé chez la femme ;
- l'activité physique : elle augmente le taux du cholestérol-HDL ;
- le régime pauvre en acide gras polyinsaturés et cholestérol augmente le HDL-cholestérol ;
- le tabac et l'alcool diminuent le taux du HDL-cholestérol ;
- certains médicaments augmentent les taux du HDL-cholestérol : les hypolipémifiants (fibrates), la vitamine C, les antiépileptiques, l'insuline et les oestroprogestatifs ;
- certains médicaments diminuent cette concentration comme les progestatifs. (24,41)

Le cholestérol-LDL et le cholestérol-VLDL augmente dans :

- le syndrome de cholestase ;
- la goutte ;
- la cirrhose biliaire ;
- la néphrose lipoïdique. (36)

1.3.3 Les triglycérides

Les valeurs usuelles chez un sujet sain en l'absence de facteur de risques sont comprises entre 0,40 et 1,70 mmol/L soit 0,35 - 1,50 g/L. (20)

La valeur pathologique sera confirmée par un deuxième prélèvement en respectant un jeûne de 12h.

Le taux plasmatique des triglycérides varie en fonction de situations physiologique suivantes :

- l'âge : les valeurs sont plus faibles chez le nouveau-né et le sujet âgé que chez l'adulte ;
- le sexe : les valeurs sont plus élevées chez l'homme que chez la femme ;
- la grossesse : l'élévation progresse au court de la grossesse jusqu' à atteindre deux fois la normale à terme, ce taux reviendra à la normale 1 à 2 mois après l'accouchement ;
- les repas : le taux sera supérieur 1h après le repas chez le sujet hyperlipidémique ;
- Le mode de vie est également susceptible d'entraîner une variation, la prise de contraceptif oraux (oestrogènes), le tabac (le taux peut augmenter de 50 %), l'alcool (le taux peut être multiplié par 2).

Le taux de triglycérides augmentera dans les hypertriglycéridémie primitive (détaillés ultérieurement) et dans les hypertriglycéridémies secondaires :

- diabète sucré ;
- hyperuricémie ;

- insuffisance rénale ;
- intolérance aux glucides ;
- infarctus du myocarde ;
- maladies hépatiques ;
- pancréatites aiguës ;
- néphrose lipoïdique ;
- syndrome de cushing ;
- corticothérapie prolongée. (36)

1.3.4 La lipoprotéine Lp(a)

La Lp (a) inférieure à 10 mg/L constitue la valeur usuelle.

La lipoprotéine Lp(a) a une concentration très variable génétiquement. Lorsque sa concentration est supérieure à 0.3 g/L elle représente un facteur de risque athérogène indépendant.

Un taux élevé sera ainsi retrouvé chez les patients souffrants de maladie cardiovasculaire, chez les insuffisants rénaux chroniques, les hémodialysés, les diabétiques, et chez les insuffisants hépatiques notamment en cas de cirrhose du foie. (36)

1.3.5 Dosage des apolipoprotéines A1 A2 B CII CIII D E

(a)

	Apo A1 (g/L)	Apo A2 (g/L)	Apo B (g/L)	Apo CI (g/L)	Apo CII (g/L)	Apo CIII (g/L)	Apo D (g/L)	Apo E (g/L)	Apo (a) (g/L)
Homme	1,1 à 1,8	0,31 à 0,39	0,35 à 1,35	0,04 à 0,06	0,03 à 0,05	0,12 à 0,14	0,06 à 0,07	0,03 à 0,05	<0,01
Femme	1,2 à 2,00	0,36 à 0,46	0,55 à 1,25	0,04 0 0,06	0,03 à 0,05	0,12 à 0,14	0,06 à 0,07	0,03 à 0,05	<0,01

Pour les hommes et les femmes :

Apo CI (g/l)	Apo CII (g/l)	Apo CIII (g/l)	Apo D (g/l)	Apo E (g/l)	(a) (g/l)
0,04 à 0,06	0,03 à 0,05	0,12 à 0,14	0,06 à 0,07	0,03 à 0,05	<0,01

Tableau 1 : présentation des valeurs normales des apolipoprotéines chez l'homme et la femme (26)

Des valeurs élevées d'apolipoprotéines A montrent un bon catabolisme, une bonne élimination du cholestérol, alors que les valeurs basses indiquent un stockage tissulaire.

Pour les apolipoprotéines B c'est l'inverse.

1.4 Stratégie de dépistage et de suivi du bilan lipidique

Le bilan lipidique doit être prescrit :

- chez les patients avec une maladie cardiovasculaire ;
- chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires familiaux (surtout avant l'âge de 60 ans) ;
- chez les patients ayant d'autres facteurs de risques cardiovasculaires (diabète sucré ou hypertension) ;
- chez les patients ayant des signes cliniques de dyslipidémie. (40)

La prévalence des maladies cardiovasculaires est importante dans les pays développés, un bilan systématique des facteurs de risque est recommandé chez les adultes surtout les hommes de plus de 20 ans.

Le bilan réalisé dans le cas d'une exploration d'une anomalie lipidique (EAL) sera le suivant :

- cholestérol total (méthode enzymatique utilisant une estérase et une oxydase, utilisation de la méthode de Trinder sélectionné par la SFBC : société française de biologie clinique ou séparation chromatographique gaz liquide utilisant une colonne capillaire)
- triglycérides (méthodes enzymatiques)
- cholestérol-HDL, c'est un dosage direct du cholestérol-HDL par une méthode enzymatique, standardisée et automatisable ou dosage indirect du cholestérol-HDL dans le surnageant obtenu après précipitation des lipoprotéines contenant de l'apolipoprotéine B (précipitation par l'acide phosphotungstique en présence de chlorure de magnésium recommandée par la SFBC).

Quand le dosage du cholestérol-HDL est inférieur à 0,77 mmol/L (0,30 g/L), le biologiste pourra compléter ce dosage à son initiative par le dosage de l'apolipoprotéine A1 en commentant et justifiant ce dosage.

Le calcul du cholestérol LDL par la formule de Friedewald se fera si les triglycérides sont inférieurs ou égal à 3,9 mmol/L (3,4g/L) (7,41)

Si les triglycérides sont supérieurs à 4,6 mmol/L (4g/L), on considère être en présence d'une hypertriglycéridémie ou d'une hyperlipidémie mixte (plus rare), une prise en charge adaptée sera nécessaire. Le biologiste pourra compléter l'examen par le dosage de l'apolipoprotéine B ou par le dosage du cholestérol-LDL par une méthode directe enzymatique automatisable justifiée ou commentée.

Le dosage des apolipoprotéines B est justifié pour les maladies génétiques rares comme les dyslipidémies d'origine génétique, dans les formes extrêmes de dyslipidémie complexes sur prescription médicale. Il peut être effectué à l'initiative du biologiste si la concentration en triglycérides est supérieure à 3,9 mmol/L (3,4 g/L).

Le dosage du cholestérol-LDL sera réalisé par une méthode directe, automatisable et standardisée, si au cours d'une exploration d'une anomalie lipidique (EAL) la concentration en triglycérides est supérieure à 3,9 mmol/L (3,4 g/L). L'acte sera réalisé par l'initiative du biologiste qui justifiera son examen.

Chez un patient sans facteur de risque, le bilan lipidique suivant sera considéré comme normal :

- LDL-cholestérol < 4,1 mmol/L (1,60 g/L);
- triglycérides < 1,7 mmol/L (1,50 g/L);
- et HDL-cholestérol > 1 mmol/L (0,40 g/L).

L'apparition d'un facteur de risque cardiovasculaire justifiera la réalisation d'une nouvelle exploration d'anomalie lipidique.

Dans le cas contraire (pas de changement des habitudes alimentaire pas de prise de médicaments, pas d'obésité ni d'évènement cardio-vasculaire) le bilan lipidique tous les 5 ans est recommandé. En règle générale, la réalisation d'un bilan lipidique de dépistage au-delà de 80 ans n'est pas justifiée.

Les valeurs de référence doivent être interprétées en fonction du nombre de facteurs de risque et la prescription de la glycémie doit être associée en cas de dyslipidémie. Un suivi régulier de l'exploration d'une anomalie lipidique est préconisé 1 à 3 mois après le début du traitement. (3)

1.5 Mise en évidence d'une hyperlipoprotéinémie secondaire

Le diabète de type 2 est impliqué dans les dyslipidémies, la mesure de la glycémie à jeun doit donc être effectuée systématiquement, de plus il majore le risque cardio-vasculaire.

Les examens complémentaires peuvent être orientés en fonction du contexte clinique :

- dosage de TSH en cas d'hypercholestérolémie prédominante ;
- créatininémie, protéinurie à la bandelette en cas d'hyperlipidémie mixte ou d'hypertriglycéridémie ;
- en cas de dyslipidémie primitive on aura systématiquement recours à une enquête familiale, ceci permettra de dépister éventuellement les parents non affectés.

D'autres explorations sont possible en fonction du contexte clinique telles que l'ECG, l'ECG d'effort, l'imagerie carotidienne, la mesure de l'épaisseur intima-média, cependant ces explorations ne sont pas justifiées chez le patient asymptomatique. (18)

1.6 Les facteurs de risque cardiovasculaire associés à une dyslipidémie :

- l'âge : 50 ans chez l'homme et 60 chez la femme ;
- les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce : un infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent de premier degré de sexe masculin et 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin ;
- le tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans ;
- l'hypertension artérielle permanente traitée ou non ;
- le diabète de type 2 traité ou non ;
- le HDL-cholestérol $< 0,4\text{g/L}$ ($1,0\text{ mmol/L}$) quel que soit le sexe.

Remarque : il existe un facteur protecteur l'HDL-cholestérol $\geq 1,5\text{ mmol/L}$ (0.6 g/L) on peut alors « soustraire » un facteur de risque. (3,18)

Objectifs thérapeutiques : Valeurs attendues du cholestérol LDL :

- en présence d'un seul facteur de risque : $< 4,9\text{ mmol/L}$ $< 1,90\text{ g/L}$;
- en présence de 2 facteurs de risque : $< 4,1\text{ mmol/L}$ $< 1,60\text{ g/L}$;
- en présence de plus de 2 facteurs de risque : $< 3,4\text{ mmol/L}$ $< 1,30\text{ g/L}$;
- en cas d'antécédent cardiovasculaire : $< 2,6\text{ mmol/L}$ $< 1,00\text{ g/L}$. (20)

2. L'ANALYSE DES LIPIDES PLASMATIQUES

2.1 Dosage du cholestérol total

2.1.1 Méthodes enzymatiques

Elles sont très utilisées dans les laboratoires d'analyses médicales en majorité pour leur reproductibilité (méthode sélectionnée par la société française de biologie clinique).

Le principe de cette méthode repose sur l'action de la cholestérol-oxydase et de la cholestérol-estérase, un des produits obtenus est le peroxyde d'hydrogène qu'il faudra quantifier. Pour cela on utilisera le plus souvent la réaction de Trinder qui repose sur l'utilisation du 4-aminopyrines, de phénol, et de peroxydase, cette réaction aboutit à la formation d'une quinone, son maximum d'absorption est de 500 nm.

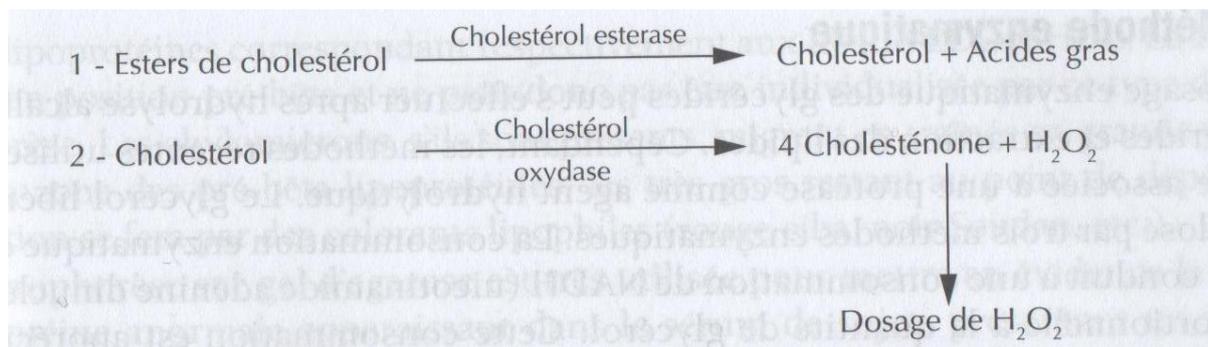


Figure 6 : Les réactions enzymatiques de dosage du cholestérol (51)

2.1.2 Méthode chromatographiques

C'est la méthode de référence selon la société française de biologie clinique, elle est couplée à la spectrométrie de masse.

Il s'agit d'une séparation chromatographique gaz liquide qui utilise une colonne capillaire.

La chromatographie est une méthode d'analyse physico-chimique qui sépare les différents constituants d'un mélange par entraînement en utilisant d'une part une phase mobile (liquide ou gaz), d'autre part une phase stationnaire (solide ou liquide).

2.2 Dosage des triglycérides

La principale méthode de dosage est enzymatique. Cette méthode est utilisée dans tous les laboratoires comme pour le cholestérol. Il faudra l'utilisation d'une lipase associée à une protéase aboutissant ainsi à la libération de glycérol après hydrolyse des triglycérides. Il sera dosé par :

- la mesure de l'absorbance à 340 nm en présence de NADH, H⁺, il y a consommation du NADH (nicotinamide adénine dinucléotide)
- la mesure colorimétrique qui après action d'une glycérol kinase ainsi que d'une glycérol phosphate oxydase aboutit au peroxyde d'hydrogène, la réaction de Trinder peut ainsi avoir lieu.

2.3 Dosage du cholestérol-HDL et du cholestérol-LDL

2.3.1 Méthodes utilisant la précipitation sélective des lipoprotéines pour le dosage du cholestérol HDL

Elles permettent d'éliminer les lipoprotéines de basse et de très basse densité. Les lipoprotéines contenant l'apo B seront ainsi précipitées. Les agents précipitant utilisés seront l'héparine associée à des cations

divalents comme le calcium ou le magnésium. On peut également utiliser l'acide phosphotungstique associé à du magnésium, c'est la technique recommandée par la SFBC. Ce sont des méthodes semi-automatisées, la reproductibilité inter-laboratoire n'est donc pas suffisante. La SFBC a donc imposé des précautions mais cela n'a pas suffi pour obtenir des résultats satisfaisants.

2.3.2 Méthodes pour le dosage du cholestérol-HDL direct

Elles permettent une automatisation du dosage limitant ainsi les erreurs.

Il y a toujours dosage enzymatique du cholestérol seulement, un additif va masquer les lipoprotéines de basse et de très basse densité. Différents procédés seront ainsi possibles :

- l' utilisation des sulfates d' alpha-cyclodextrine et de dextrans comme premier réactif, ils formeront ainsi des complexes avec les VLDL, les LDL et les chylomicrons facilitant ainsi la réaction du deuxième réactif (ayant des propriétés enzymatique) avec le cholestérol restant non complexé.
- le premier réactif peut aussi se présenter sous la forme de polyanions-détergents. Le principe reposera sur l'adsorption des polyanions sur les VLDL, LDL et les chylomicrons, on aura ainsi la formation de complexes insensibles à l'action du deuxième réactif qui contient des détergents. Les enzymes assurant le dosage du cholestérol pourront ainsi réagir avec l' HDL.
- les anticorps polyclonaux reconnaissent les lipoprotéines contenant l'apo B, on aura également la formation d'un complexe. Comme précédemment, les enzymes réagiront avec le cholestérol HDL.

Ces méthodes sont recommandées par la SFBC. (7,51)

2.3.3 Quantification du cholestérol LDL

Il est déterminé par la formule de Friedewald et on a une bonne concordance avec la méthode de référence (ultracentrifugation et dosage du cholestérol-HDL par ultracentrifugation). Cette dernière n'est pas applicable au quotidien. Cependant, cette méthode a des limites pour une triglycéridémie supérieure à 4,6mmol/L (4 g/L).

Des méthodes imitant le principe du dosage direct des HDL masquant ainsi les chylomicrons, HDL et VLDL pourraient être démocratisées dans les années à venir, car très prometteuses. (7)

2.4 Dosage des apolipoprotéines (méthodes immunologiques)

Les techniques employées utilisent une lecture turbidimétrique (mesure du degré de turbidité d'une suspension) ou néphélométrique (elle consiste à faire traverser la suspension par un rayonnement laser et à recueillir avec une cellule photoélectrique le rayonnement diffusé, dont l'intensité est proportionnelle à la concentration. (37)

Le dosage de l'apolipoprotéine est conseillé si l'hypertriglycéridémie est supérieure à 3,9 mmol/L (3,4 g/L) ne permettant pas d'utiliser la formule de Friedewald.

En ce qui concerne l'apolipoprotéine Lp(a), elle est comme les autres apolipoprotéines, dosée par une méthode immunologique en utilisant un anti-corps anti-A.

2.5 Séparation en fonction des critères physico-chimiques

2.5.1 Séparation en fonction de la charge

Cette méthode n'est plus inscrite dans la nomenclature, elle est cependant à la base de la classification de Frederickson.

Les supports utilisés sont l'acétate de cellulose ou l'agarose. Il y a séparation de la cathode vers l'anode des bêta, pré bêta, alpha-lipoprotéines correspondant aux LDL, VLDL et HDL. Les chylomicrons s'ils sont présents migrent peu. Ainsi, soit ils restent au point de dépôt, soit ils migrent dans la zone des pré-bêta lipoprotéines.

Cette méthode permet la révélation de la LpX qui est une lipoprotéine anormale.

2.5.2 Séparation en fonction de la taille et de la charge

Cette technique offre un tamisage moléculaire en utilisant un gel de polyacrylamide. Les Lp(a) et les IDL seront mis en évidence par une bande individualisée.

3. PRESENTATION DES DYSLIPIDEMIES

Type	Normal	Type I	Type IIa	Type IIb	Type III	Type IV	Type V
Échantillon							
Lipoprotéines	N	↑ Chylomicrons	↑ LDL ↑ VLDL	↑ LDL	↑ LDL	↑ VLDL ↑ VLDL	↑ Chylomicrons
Cholestérol total	N	N ou ↑	↑	↑	↑	N ou ↑	N ou ↑
Triglycérides	N	↑↑	N	↑	↑	↑	↑↑
LDL-cholestérol	N	N ou ↓	↑	↑	N ou ↓	N	N
HDL-cholestérol	N	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓

Figure 7 : aspect du sérum et caractéristiques des dyslipidémies (7)

3.1 Hypercholestérolémie familiales II a (25 % des dyslipidémies)

3.1.1 Physiopathologie

3.1.1.1 Les formes monogéniques

- Déficit en récepteur LDL

On rappelle la présence de mutations du gène du récepteur du LDL, la transmission est autosomique dominante.

Pour la forme hétérozygote 50% des récepteurs seront ainsi fonctionnels. La fréquence atteint 0.2% de la population générale, et 5 % chez les personnes ayant un infarctus du myocarde. La forme homozygote est rare (la fréquence est de 1/100000), on distingue les formes homozygotes en *receptor negative* (moins de 2% des récepteurs) et *receptor defective* (entre 2 et 30 % des récepteurs). Les différentes mutations pourront affecter la synthèse des LDL, la liaison ligand récepteur, le transport, le complexe LDL récepteur peut avoir un défaut d'internalisation dans la cellule, le phénotype est pourtant similaire. Il y aura ainsi un déficit en récepteur LDL et augmentation du temps de séjour des LDL dans le plasma.

- Mutation de l'apo B 100

Le cholestérol-LDL persiste dans le plasma, la traduction clinique sera proche de l'hypercholestérolémie par déficit en récepteur des LDL. (17)

3.1.1.2 Hypercholestérolémie familiale polygénique

Son mode de transmission génétique est peu connu. Les augmentations du LDL-cholestérol sont liées à des polymorphismes associés. L'environnement et le mode de vie (obésité, régime riche en graisse saturés et/ou en cholestérol...) peuvent révéler une dyslipidémie qui serait restée latente en l'absence de facteur déclenchant. (17,34)

3.1.2 Clinique

On distinguera pour la forme hétérozygote différents dépôts extravasculaires de cholestérol :

- les arcs cornéens encore appelés gérontoxons. Ce sont des cercles complets ou des arcs de cercle blanc à la périphérie de la cornée. Ils sont présents dans 75 % des cas.
- Le xanthélasma, qui est une variété particulière de xanthome (ce sont des nodules bénins sous la peau due à une accumulation de lipides : cholestérol et triglycérides). Ce xanthome est cutané palpébral, plan où relief de couleur jaune vif. Il est présent dans 25 % des cas.
- Les xanthomes tendineux, ce sont des dépôts de cholestérol situés au niveau des tendons. Ils peuvent apparaître vers 20 ou 25 ans, et être associés à une tendinite.
- Les dépôts vasculaires de cholestérol : ils correspondent aux dépôts d'athérome seulement. Ces derniers apparaissent plus tôt que chez une personne non atteinte.

Pour la forme homozygote les dépôts extravasculaires de cholestérol sont les mêmes que pour la forme hétérozygote. Les dépôts lipidiques

apparaissent dès l'enfance. On observe des xanthomes cutanés plan ou tubéreux.

Les dépôts vasculaires de cholestérol sont plus précoces que pour la forme homozygote. (43)

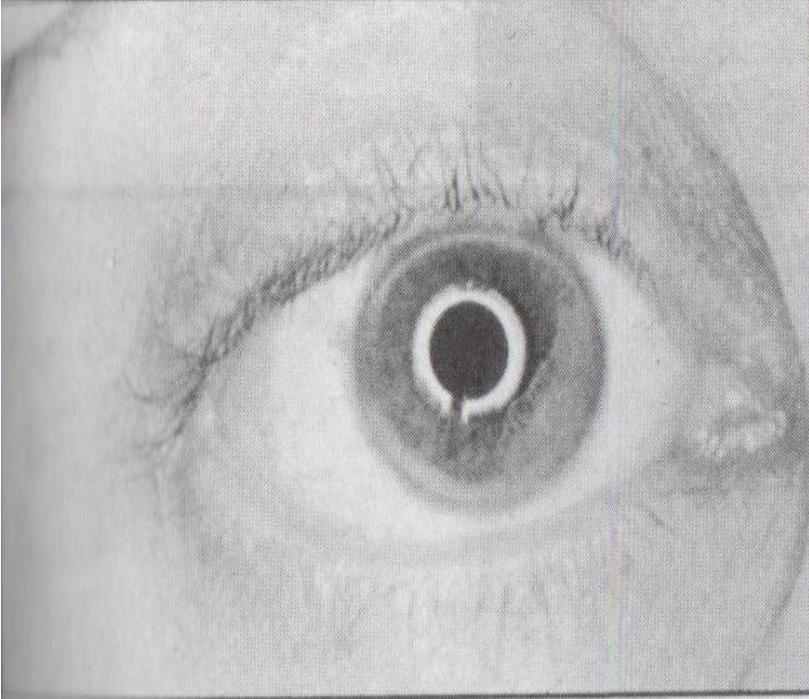


Figure 8 : Arc cornéen (43)

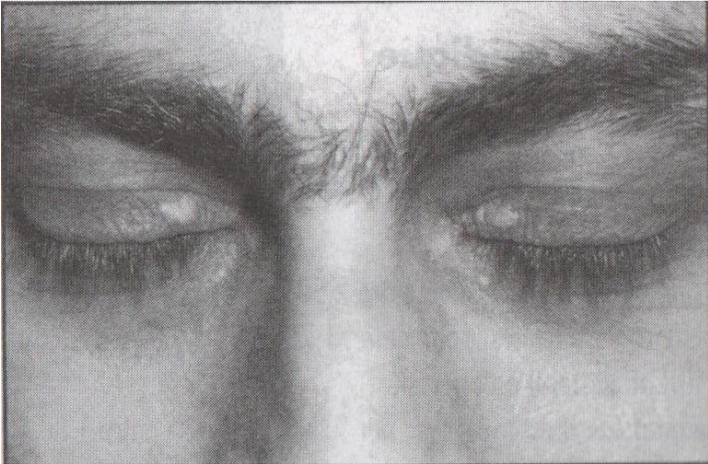


Figure 9 : xanthelasma (43)



Figure 10 : xanthomes tendineux (43)

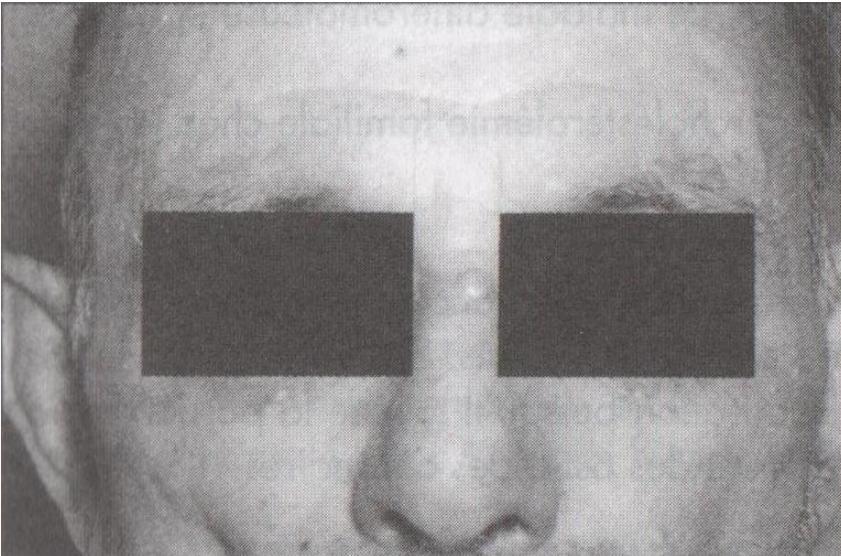


Figure 11 : xanthomes tubéreux (43)

3.1.3 Biologie

Le sérum à jeun est clair. Pour la forme hétérozygote, en ce qui concerne le bilan lipidique le taux du cholestérol total varie entre 7,5 et 12 mmol/L, le LDL est supérieure à 4,5 mmol/L. Le HDL-cholestérol est normal, les triglycérides sont normaux. Les apo B sont augmentées.

Pour la forme homozygote le taux de cholestérol LDL peut être supérieur à 15 mmol/l. Les triglycérides sont normaux.

3.1.4 Examens complémentaires

On recherchera une hypercholestérolémie où une insuffisance coronaire chez l'un des deux parents mettant ainsi en évidence une transmission autosomique dominante. La recherche d'une maladie athéromateuse peut s'avérer nécessaire par un électrocardiogramme de repos voir d'effort, ainsi que la réalisation d'un écho-Doppler artériel.

3.1.5 Complications

Les accidents vasculaires ischémiques sont les complications des hypercholestérolémies familiales. Pour la forme hétérozygote elles surviennent après 40 ans en règle générale, en revanche pour la forme homozygote un infarctus peut survenir entre l'âge de 5 et 15 ans. L'espérance de vie est inférieure à 25 ans. (43,17)

3.2 Les hypertriglycéridémies

3.2.1 Type I (moins de 1% des dyslipidémies)

3.2.1.1 Physiopathologie

On l'appelle hyperchylomicronémie ou hypertriglycéridémie exogène. C'est une affection héréditaire, dont le mode de transmission est autosomique récessif. Un déficit en lipoprotéine lipase est mis en cause, l'anomalie est

due soit à la lipoprotéine lipase ou à un déficit en apo CII qui est son cofacteur. La prévalence est de 1 pour 1000000.

3.2.1.2 Clinique

On distingue :

- douleurs abdominales voire crises abdominales à la suite d'un repas trop riche en graisses, ces crises peuvent aller jusqu' à la pancréatite aigüe ;
- hépatomégalie ;
- splénomégalie (moins fréquente que l'hépatomégalie) ;
- xanthomatose éruptive (pas systématique et non spécifique car elle peut apparaitre également en cas d'hyperchylomicronémie), ce sont de petites vésicules jaune vifs qui ne sont pas de nature inflammatoire ou prurigineuse.

3.2.1.3 Biologie

Le sérum à jeun est opalescent voir lactescent si la concentration en triglycérides est très élevée. La concentration en triglycérides est supérieure à 11.4 mmol/L (10 g/L). Le cholestérol total est normal. Le bilan biologique sera assez sensible à l'alimentation notamment aux apports de graisses alimentaire.

L'électrophorèse des lipoprotéines se traduit par une augmentation des chylomicrons. La seule façon de différencier l'hypertriglycéridémie exogène (hyperchylomicronémie ou type I) et endogène (type IV) est d'effectuer des tests diététiques de charge en graisse (26). Cependant ces deux types pourront être associés dans le type V. Le dosage de l'amylase et de la lipase est conseillé. Une enquête alimentaire sera conseillée. (6,33)

3.2.1.4 Complications

Le risque de pancréatite est élevé (aigüe œdémateuse et nécrosante).

3.2.2 Type IV (30 % des dyslipidémies)

On l'appelle également hypertriglycéridémie endogène.

3.2.2.1 Physiopathologie

Elle touche 1% de la population, il y a une augmentation des VLDL endogènes et de la lipogenèse hépatique. Il existe une forme à transmission autosomique dominante mais l'origine la plus fréquente est liée à des facteurs environnementaux, l'alcool, et la surcharge pondérale.

3.2.2.2 Clinique

Les signes ne sont pas spécifiques :

- troubles digestifs (nausée, dyspepsie) ;
- asthénie ;
- pancréatite aigüe ;
- surpoids ;
- pas de dépôts lipidiques. (14)

3.2.2.3 Examens complémentaires

Le sérum à jeun est opalescent, les triglycérides sont compris entre 2.3 mmol (2g/L) et 11.4 mmol/L (10 g/L). Le cholestérol total est normal. On exécutera une enquête alimentaire.

3.2.3 Type V (5% des dyslipidémies)

Elle associe les hypertriglycéridémies I et IV, la prévalence est de 1 sur 1 000 000. Les facteurs qui interviennent sont l'alcool, les graisses, la surcharge pondérale, les sucres rapides.

Le sérum à jeun est lactescent, les triglycérides sont entre 2,3mmol/L (2 g/l) et 23 mmol/L (20 g/L). Les symptômes cliniques regroupent ceux des hyperlipidémies de type IV et V. (14)

3.3 Les dyslipidémies mixtes

3.3.1 Type II b (40 % des dyslipidémies)

3.3.1.1 Physiopathologie

Cette dyslipidémie est fréquente (1/200). Les modalités de transmission sont encore inconnues. Cette hyperlipidémie est athérogène et dépend de l'alimentation. Il y a augmentation des LDL et des VLDL.

3.3.1.2 Clinique

Des dépôts lipidiques extravasculaires existent comme les arcs cornéens et les xanthélasmas ainsi que des manifestations cardiovasculaires à partir de 50 ans ainsi qu'une hépatomégalie.

3.3.1.3 Biologie

Il y a augmentation des triglycérides entre 2,3 mmol/L (2 g/L) et 11,4mmol/L (10 g/L), augmentation du cholestérol, augmentation du LDL et de l'apo B. L' HDL diminue et donc l'apo A. L'électrophorèse des

protéines montre une augmentation des béta et des pré-béta lipoprotéines. Enquête alimentaire et familiale seront nécessaires.

3.3.1.4 Complications

Cette dyslipidémie est très athérogène, ainsi les complications vasculaires peuvent arriver dès l'âge de 35 ans, la recherche de ces complications nécessitera la pratique d'un ECG. Un diabète et une hyperuricémie peuvent également être associés. (43)

3.3.2 Type III (<1% des dyslipidémies)

3.3.2.1 Physiopathologie

La transmission est autosomique récessif, et elle correspond à une accumulation d'IDL, sa fréquence est rare 1/10000, les IDL ne seront reconnues à cause d'une anomalie génétique de l'apolipoprotéine E, il existe une homozygotie E2/E2 du gène codant pour l'apoprotéine E.

3.3.2.2 Clinique

Les signes cliniques sont les suivants :

- arc cornéen ;
- xanthélasma ;
- xanthomes tubéreux notamment des plis palmaires (qui se rencontrent aussi dans le type II a) ;
- présence de dépôts extravasculaire de cholestérol (plaque d'athérome). (17)

3.3.2.3 Biologique

Le sérum à jeun est opalescent, le cholestérol total et les triglycérides sont augmentés. On note une augmentation des IDL mis en évidence par une bande large à l'électrophorèse.

3.3.2.4 Examens complémentaires

Un ECG, une artériographie, un écho doppler seront conseillés.

3.3.2.5 Complications

C'est une hyperlipidémie très athérogène, mais les complications sont plus tardives.

3.4 Les hyperlipidémies secondaires

Chez l'adulte, c'est la première cause d'anomalie lipidique. (28)

3.4.1 L'hypothyroïdie

L'hypercholestérolémie est proportionnelle à l'hypothyroïdie, elle peut également être associée à une hyperlipidémie mixte avec augmentation de l'apo B. Les anomalies régresseront avec la correction de l'hypothyroïdie. Elle est responsable d'une diminution de la synthèse et du catabolisme des lipoprotéines.

3.4.2 Le syndrome néphrotique

Il est responsable de dyslipidémie mixte pouvant être sévère. Il y a hypoalbuminémie, protéinurie et augmentation de la synthèse des VLDL. La dyslipidémie sera de type IIa ou IIb.

3.4.3 Le diabète

Dans cette pathologie, l'hypertriglycémie est l'anomalie la plus fréquente.

L'hypertriglycémie de type IV peut être associée à une insulino-résistance. On note une augmentation des VLDL, leur synthèse est augmentée car les substrats (acide gras libre et glucose) sont rendus plus disponibles. Les HDL diminueront également surtout la fraction HDL-2, ceci est dû à une augmentation de l'action de la lipoprotéine lipase.

Le taux de cholestérol-LDL est le plus souvent normal, en revanche les LDL les plus petites et les plus denses, qui sont les plus athérogènes sont en augmentation. Les lipoprotéines peuvent subir des modifications qualitatives due à la glycation non enzymatique des apoprotéines surtout les apo A1, B et E.

Au cours du diabète de type 1, il peut survenir une hyperchylomicronémie majeure due à la carence en insuline. Si les paramètres lipidiques se stabilisent grâce à l'action de l'insuline, les paramètres lipidiques redeviendront normaux. (18,45) Chez les patients souffrant d'un diabète de type 2, la dyslipidémie athérogène contribue au risque résiduel de sténoses coronaires silencieuses. (5)

3.4.4 Le syndrome métabolique

Il associe insulino-résistance et obésité abdominale. Les patients souffrant d'un syndrome métabolique ont le taux d' HDL qui diminue, il comporte une hypertriglycémie. Dans certains cas les anomalies lipidiques peuvent précéder de plusieurs années le diabète.

3.4.5 L'insuffisance rénale

Les patients souffriront d'hypertriglycéridémies, augmentation des VLDL et baisse des HDL. En effet l'hyperuricémie chronique s'accompagne dans 60 à 80 % des cas d'une hypertriglycéridémie. L'hypertriglycéridémie persiste même après l'épuration extra-rénale, seule la transplantation peut la faire disparaître. Elle a bien sur un rôle important dans l'athérogénicité, l'hypertension artérielle est fréquemment associée.

3.4.6 Les affections hépatiques

La cholestase est caractérisé par la présence de la lipoprotéine anormale Lpx (*lipid peroxyd*). Elle a un aspect particulier visible à l'électrophorèse. L'insuffisance hépatique est responsable de la diminution des lipoprotéines.

3.4.7 Hyperuricémies

Le cholestérol total et les triglycérides augmentent, ils entraînent une hyperlipidémie, l'inverse est également vrai.

3.4.8 Le S.I.D.A

Des hypertriglycéridémies ont été décrites.

3.4.9 Les dyslipidémies iatrogènes

Les médicaments responsables sont les suivants :

- la ciclosporine (hypercholestérolémie) ;
- les corticoïdes (hyperlipidémie mixte et HDL conservée) ;

- les oestrogènes par voie orale (hypertriglycéridémie avec HDL conservé) ;
- les rétinoïdes ;
- les interférons alpha ;
- les traitements antirétroviraux ;
- les diurétiques thiazidiques. (28,42)

3.5 Les hypolipidémies

Elles sont d'origine héréditaire, ce sont des maladies génétiques.

L'abétalipoprotéïnémie est due à un déficit de synthèse de l'apo B entraîné par un déficit de protéine de transfert microsomale des triglycérides, il n'y a donc pas de chylomicrons de LDL et de VLDL, les concentrations de cholestérol et de triglycérides sont ainsi diminuées. On note au niveau clinique des troubles neurologiques, une rétinite pigmentaire ainsi qu'une malabsorption des graisses.

L'analphaprotéïnémie (ou maladie de Tangier) est due à un déficit en apo A, la concentration en cholestérol total est diminuée et il n'y a pas de HDL. Une autre hypo-HDL cholestérolémie résulte d'un déficit en LCAT (lécithin cholesterol acyltransférase) ou d'un déficit en LPL (lipoprotéine lipase). La recherche de ces mutations est réservée à des centres extrêmement spécialisés.

MARRE-FOURNIER F. Cours de biochimie clinique. Les dyslipidémies.
4^{ème} année de Faculté de pharmacie à Limoges 2009.

4. LE DOSAGE DU CHOLESTEROL PAR AUTO-DIAGNOSTIQUE

Les laboratoires Matara Diagnostics ont sorti un test diagnostique vendu en officine permettant le dosage du cholestérol : cholescreen®, il le présente comme un «outil de gestion susceptible de responsabiliser la population», l'avantage de ce produit est qu'il permet de suivre son taux de cholestérol en dehors des laboratoires d'analyses.

Les tests diagnostiques étaient auparavant réservés au domaine hospitalier, les tests diagnostiques vendus dans les officines se développent, citons les tests de grossesse et de glycémie.

Ce test permet le dosage du cholestérol lorsqu'il est compris entre 3,9 mmol/L (1.25 g/L) et 10,3 mmol/L (4 g/L).

Le résultat est connu après environ dix minutes et au centièmes de grammes près.

Ce test ne nécessite pas de régime particulier, il associe un système de filtration du sang, un dispositif permettant la libération des réactifs et un système de chromatographie. Le patient peut l'utiliser à tout moment de la journée.

Ce test a été enregistré auprès de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), son prix est compris entre 12 et 15 euros.

Il faut tout de même prendre en compte certains critères selon les spécialistes :

- des facteurs comme l'obésité, l'hypertension, le diabète, le tabac si on veut déterminer un risque cardiovasculaire
- ce test mesure uniquement que le cholestérol total, il ne reflète ainsi qu'une tendance.

Pour s'assurer de la bonne utilisation de ce test diagnostique, Matara Diagnostics a conduit une étude sur 367 personnes.

91% de ces personnes ont estimé qu'un taux supérieur à 5,20 mmol/L (2 g/L) était anormal, 74 % pensent qu'il faudrait par la suite consulter leur médecin, ou changer de régime alimentaire et pratiquer davantage une activité physique. (10)



Figure 12 : présentation de cholescreen (10)

CHAPITRE III : LA PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDEMIES A L'OFFICINE

1. LA DIETOTHERAPIE

1.1 Rappel sur les acides gras

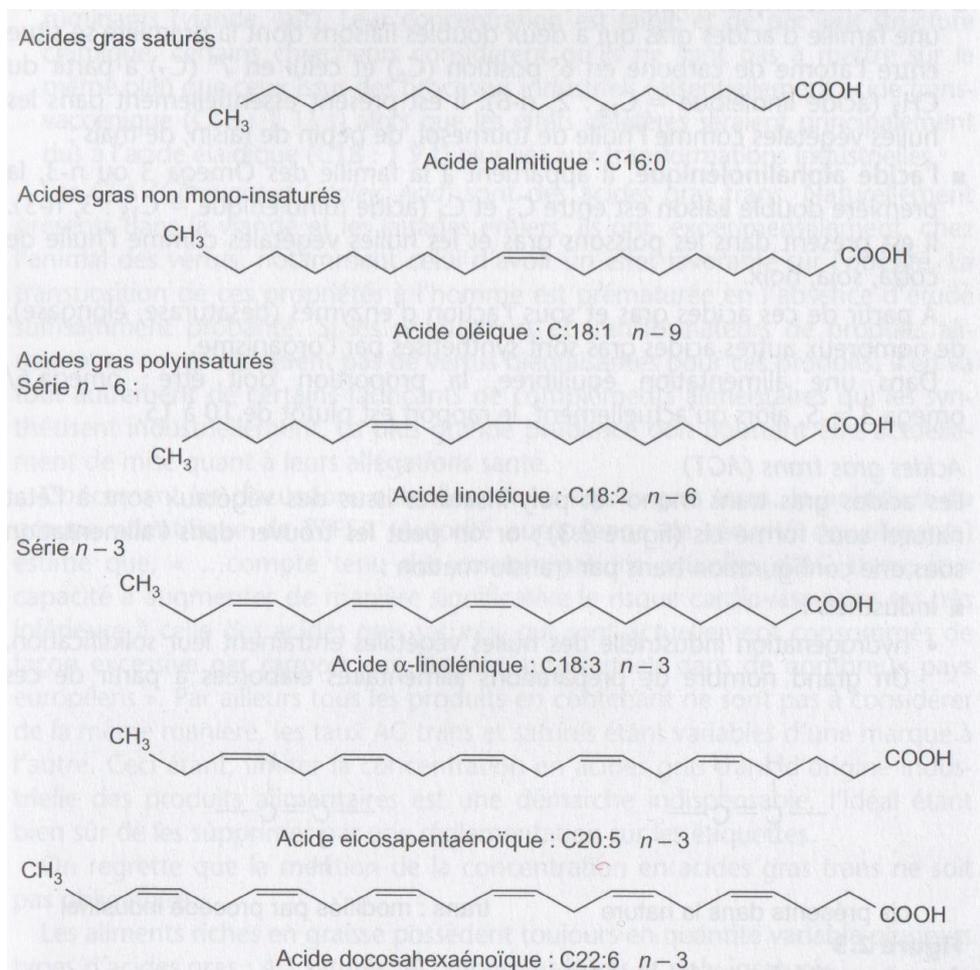


Figure 13 : Formule des différents acides gras (16)

Les acides gras essentiels se rencontrent dans les graisses et les huiles végétales. (34)

1.1.1 Les acides gras saturés

Ils comprennent un groupe carboxylique associé à une chaîne carbonée souvent longue et linéaire. La formule générale se présente sous la forme $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$, les plus fréquents sont l'acide palmitique et stéarique .

1.1.2 Les acides gras insaturés

1.1.2.1 Les acides gras monoinsaturés

Ils comprennent une double liaison dans leurs chaînes carbonées comme l'acide oléique.

1.1.2.2 Les acides gras polyinsaturés

Les doubles liaisons sont séparées d'un groupement méthylène. Ils comprennent l'acide linoléique (il appartient à la famille des oméga 6, il est présent dans les huiles de tournesol, de pépin de raisin et de maïs), cette acide gras est dit essentiel, il est apporté par la nourriture et ne peut être synthétisé par l'organisme. L'acide alphalinoléique appartient à la famille des oméga 3 présents dans les poissons gras et les huiles végétales comme l'huile de colza, de soja et de noix.

Les acides gras sont à l'état naturel sous la forme cis, en revanche on peut les trouver dans l'alimentation sous la forme trans par une transformation.

Cette transformation peut être industrielle par une hydrogénation (biscuits, brioche, viennoiseries...), ou par chauffage des huiles à haute

température (friture, grillades...). Cette transformation peut également être naturelle, effectuée par les bactéries dans l'estomac des vaches et des moutons.

Les acides gras trans augmentent l'athérogénicité, ils augmentent le LDL-cholestérol, ils peuvent également être responsables de cancers (sein, prostate). (34)

1.2 Les règles hygiéno-diététique chez le sujet sain

Elles correspondent aux traitements de première ligne et sont à poursuivre en cas d'instauration d'un traitement médicamenteux. Le régime sera personnalisé, une enquête alimentaire préalable sera nécessaire.

1.2.1 Présentation des enquêtes alimentaires

Plusieurs types d'enquête alimentaires existent : le patient devra faire appel à une diététicienne pour évaluer ses habitudes alimentaires.

1.2.1.1 Enquête par interview ou rétrospective

Elle consiste souvent en un rappel des 24 heures des aliments et boissons ingérés. La méthode est rapide, peu coûteuse, elle est cependant dépendante des troubles mnésiques du patient. Une alternative est l'histoire alimentaire, le patient sera ainsi interrogé sur ses habitudes alimentaires.

1.2.1.2 Méthodes prospectives

Elle est également appelée semainier ou journal alimentaire sur 7 jours, le patient inscrira sur un support papier, ses repas, collations et boissons. La feuille de surveillance alimentaire est une méthode semi-quantitative réservée aux patients hospitalisés ou en institution. Le patient ou l'équipe soignante remplit cette feuille de soin alimentaire. (48)

1.2.2 L'anamnèse possible en officine

On peut estimer la consommation de lipides par des questions simples aux patients. Les résultats seront normaux entre 80 et 90 grammes par jour de lipides, ils sont jugés trop élevés après 100g. On peut approximativement déterminer les quantités :

- les viandes, 5 g pour 100 g de bœuf maigre, mais 15 g pour un rôti de porc ou un gigot d'agneau ;
- 100 grammes de fromages (à 35-40 %) comportent 20 à 25 g de graisse ;
- les charcuteries : 5 g pour 100g de jambon dégraissé ;
- les aliments frits, les pommes frites peuvent apporter 40 g de graisse ;
- les fruits secs, 2 cuillères à soupe d'huile d'arachides comportent 10 g de matière grasse. (39)

1.2.3 Principe général d'un régime équilibré

Le régime sera équilibré si :

- les lipides représentent 30 à 35 % de l'apport énergétique total (AET) voir 40 % chez un adulte sain, 30 % est conseillé, certains régime recommande même 25 % d'acide gras ;

- les protides représentent 12 à 15 % de l'apport énergétique total ;
- les glucides 50 à 55 %. (14)

Le Plan National Nutrition Santé présente neuf repères de consommation pour une alimentation équilibrée :

- fruits et légumes

Il faudrait en consommer au moins 5 par jour, aux repas ou en collation crus, cuits, frais surgelés ou en conserve.

- pains, céréales, pomme de terre et légume secs

Leur consommation à chaque repas est souhaitée ainsi que les aliments céréaliers complets et le pain bis.

- lait et produits laitiers

Les recommandations sont de l'ordre de 3 produits par jour, si possible variés, les plus riches en calcium, les moins gras et les moins salés.

- viandes et volailles, produits de la pêche et œufs

Une fréquence de 1 à 2 fois par jour est conseillée, pour les viandes, les morceaux sélectionnés doivent être les moins gras. La consommation de poissons 2 fois par semaine est souhaitable. Eviter les viandes rouges grasses ainsi que de les griller au contact des flammes, les hautes températures entraînent la formation de composés toxiques (cétones, alcanes, lactones...)

- les matières grasses ajoutées

Les matières grasses végétales sont à privilégier (huiles d'olive, de colza...) et les graisses animales sont à limiter.

- produits sucrés

Il faut en limiter la consommation, limiter les boissons sucrées ainsi que les aliments gras et sucrés à la fois (pâtisserie, crème dessert, chocolats...)

- boissons

Boire de l'eau au cours et en dehors des repas, privilégier les boissons sucrées aux boissons allégées. Concernant l'alcool chez les hommes la limite est de trois verres de vin par jour et de deux pour les femmes.

- le sel

Il est conseillé de limiter les fromages et charcuteries les plus salés, de ne pas resaler avant de goûter de réduire le sel dans les eaux de cuisson.
(34)

1.2.4 Les apports nutritionnels recommandés en acide gras

On distingue trois acides gras indispensables : l'acide linoléique, l'acide alpha-linolénique ainsi que l'acide docosahexaénoïque (DHA). Pour l'acide linoléique, l'afssa établit l'ANC (apport nutritionnel conseillé) à 4 % de l'AE (apport énergétique). Le rapport acide linoléique/acide alpha-linolénique inférieur à 5 est acceptable et maintient une prévention cardiovasculaire. Le besoin physiologique en acide alpha-linolénique représente 0,8 % de l'AE de l'adulte. Cependant l'Afssa considère aujourd'hui que le plus

important est que les besoins de ces deux acides soient couverts ainsi que les apports en EPA (acide eicosapentaénoïque) et DHA (acide docosahexaénoïque) soient couverts. Le besoin physiologique en acide docosahexaénoïque est de l'ordre de 250 mg/j soit 0,113 % de l'AE.

On distinguera d' autre part des acides gras non indispensables :

- l'acide eicosapentaénoïque, l'ANC est de 250 mg/j par soustraction à partir de la valeur 500 mg/j pour la somme EPA+DHA ;
- les acides gras saturés, l'apport maximal est de 8 % pour l'acide laurique, myristique et palmitique et de 12 % pour les autres acides gras saturés en particulier les chaînes courtes et moyennes.
- l'acide oléique, l'ANC est compris entre 15 et 20 % de l'AE ;
- les autres acides gras non indispensables, ce groupe comprend des acides gras variés (polyinsaturés, monoinsaturés, trans et conjugué) dont le total représente 2 % de l'AE.

L'acide linoléique (oméga 6) est actuellement consommé en excès, l'acide gamma-linoléique augmente au détriment de l'acide alpha-linoléique (oméga 3) par un phénomène de compétition. Un équilibre entre les acides gras est nécessaire. L'acide alpha linoléique est le plus important des acides gras oméga 3 essentiels, il sera apporté par l'alimentation. (27) On conseillera ainsi une augmentation de l'apport en oméga 3, ainsi qu'en acide gras mono-insaturé. Les acides gras oméga 3 ont un rôle préventif dans les maladies cardiovasculaires. Ils permettent d'assurer une bonne maturation du système nerveux central. Les EPA (acide eicosapentaénoïque) et DHA (acide docosahexaénoïque) sont aussi des acides gras omégas 3, ils sont principalement fournis par les poissons gras (saumon, maquereau, hareng...). Les acides gras polyinsaturés oméga 3 ont des effets biologiques non négligeables :

- un effet hypotriglycéridémiant et augmentent le HDL-cholestérol (protecteur cardio-vasculaire) ;

- une action anti-agrégante plaquettaire d'où une prévention secondaire dans les maladies cardio-vasculaires ;
- ils agissent au niveau des canaux ioniques membranaires des cellules myocardiques et sur la fonction adrénergique améliorant la contraction du myocarde, ce qui limite les troubles du rythme ;
- ils ont une action hypotensive chez les hypotendus. (16)

Les acides gras trans ainsi que la prise de cholestérol excessif de cholestérol alimentaire sont à limiter. Les graisses trans sont présentes dans les produits alimentaires industriels (certaines margarines, chips, biscuits ou viennoiseries).

Les repas seront ainsi composés d'une entrée (plutôt une crudité), un plat protidique (viande, poisson ou œuf), un accompagnement de légume ou de féculent, un laitage, un dessert (plutôt un fruit). (19)

1.2.5 Les apports recommandés en cholestérol

Ils sont estimés à 300 mg/j (cholestérol exogène) surtout chez les personnes souffrant d'hypercholestérolémie.

1.2.6 Recommandations général hygiéno-diététiques

Il est souhaitable de :

- consommer une à deux fois par semaine un poisson gras, un abat et de la charcuterie une semaine sur deux ;
- consommer des fines herbes et des épices ;
- limiter le sel, le sucre ajouté et les graisses animales ;

- éviter les viandes rouges grasses ainsi que de les griller au contact des flammes les hautes températures entraînent la formation de composés toxiques (cétones, alcanes, lactones...) ;
- privilégier les huiles végétales riches en acide alpha-linolénique (colza) ou en acide gras monoinsaturés.

1.2.7 Les fibres alimentaires

Les fibres solubles (haricots, lentilles, pois chiches...) sont recommandées, elles diminuent la réabsorption de cholestérol, les fibres insolubles accélèrent le transit. On considère que 20 à 30 g par jour sont recommandés.

1.2.8 Les apports de glucides

L'index glycémique correspond au rapport entre la surface sous la courbe de la glycémie après absorption d'un aliment riche en glucides et de celle obtenue après absorption d'une quantité équivalente de glucose. Les apports en index glycémique bas ou modéré sont idéaux pour les pois, haricots, lentilles, pain complet, pommes de terre bouillies. Certains fruits ont un index glycémique bas comme les pommes et les cerises. D'autres ont un index glycémique plus élevé comme les bananes.

Il faut éviter les aliments trop sucrés comme le chocolat, les biscuits, pâtisseries et viennoiseries, les pommes de terre cuites à trop hautes température.

1.2.9 L'alcool

L'alcool est à consommer à faible dose à raison de deux verres par jour au cours du repas, les vins riches en tanins protégeraient le système cardiovasculaire par leur richesse en polyphénol. (27)

1.2.10 Les antioxydants

Ils protègent les lipides contre la lipopéroxydation : la vitamine E ou alpha-tocophérol, cette vitamine liposoluble est retrouvée dans l'huile de colza, l'huile et la margarine de tournesol, les amandes et les noisettes. La vitamine C est une vitamine hydrosoluble, elle exerce une action conjointement avec la vitamine E contre les radicaux libres présent dans le plasma. On en trouve dans les caroténoïdes (béta-carotène), les carottes, les abricots, les mangues, ainsi que dans les fruits et légumes comme le kiwi ou les agrumes.

Les polyphénols sont présents dans les légumes feuilles, les fruits les jus de fruits, le vin, le cidre.

La vitamine B9 ou acide folique diminue le taux sérique de l'homocystéine, cet acide aminé représente un risque cardiovasculaire. (45)

1.2.11 Equilibre alimentaire

Le petit déjeuner sera ainsi composé de 3 éléments : un aliment céréalier (comme du pain complet), un produit laitier et une boisson (café ou thé pouvant être associé à du lait si le produit laitier n'est pas déjà présent). Un apport de vitamine C est souhaitable sous forme de jus de fruits fruit cru ou cuit. L'apport de sucre, de protides, ou de matières grasses est optionnel.

Le déjeuner et le dîner devront comporter une crudité, des céréales, un produit riche en calcium soit un produit laitier. (19)

Les entrées seront composées de crudités ou légumes, une entrée avec une prédominance de glucide (salade de féculents, salade de légumes secs...), ou une entrée avec une prédominance de protides, charcuterie ou œuf, des fruits ou du potage.

Le plat doit inévitablement comporter des protides comme de la viande de boucherie de catégorie 1 à courte cuisson (rôties, grillés...), ou une viande de catégorie 2 ou 3 à cuisson plus longue (ragouts, sautés...), enfin on proposera de la volaille, du porc, ou du poisson.

Le plat d'accompagnement comportera des légumes ou des crudités, des féculents. Un produit laitier peut compléter ces plats. Le dessert proposera des fruits par exemple. La collation est possible avec un produit laitier ou un fruit. (27)

Associer au cours du même repas deux ou plus de deux aliments parmi la viande, la charcuterie, le fromage et les œufs est proscrit. (21)

1.3 La diétothérapie chez le patient dyslipidémique

Dans tous les cas si le sujet est obèse, une perte de poids s'impose, améliorant ainsi en partie le bilan biologique dans le cas contraire l'apport énergétique sera identique mais les lipides seront réduits. Dans tous les cas une activité physique sera couplée (vélo, course à pied, natation). La thérapie médicamenteuse ne sera instaurée qu'après échec de la diétothérapie. Dans la grande majorité des cas, le typage de la dyslipidémie doit être certain. S'il y a échec, le prescripteur se sera assuré que la dyslipidémie peut être secondaire. Le régime peut être rendu plus agréable en le gastronomisant. (19)

Le régime définitif est instauré après l'essai d'un ou plusieurs régimes d'épreuve. On vérifiera qu'un taux de nutriment incriminé plus élevé majore les troubles, le régime sera ainsi bien adapté à la dyslipidémie. (6)

La diétothérapie constitue un élément majeur du traitement, trois à six mois seront nécessaires afin d'apprécier l'efficacité du traitement. Elle potentialise l'effet des médicaments. Si le résultat est insuffisant, il faudra prescrire un régime hypolipémiant. Le régime adapté améliore l'effet des médicaments et réduit l'athérosclérose, la pression artérielle, améliore l'hémostase, et diminue la lipémie post-prandiale. La façon de sélectionner et de préparer les aliments sera également conseillée. La mise en place de la diététique sera progressive. (19)

1.3.1 Hypercholestérolémie

Le régime hypolipidique diminue le cholestérol total et le HDL-cholestérol. Les acides gras monoinsaturés ne diminuent pas le HDL-cholestérol, mais ils diminuent le cholestérol total et le LDL-cholestérol. La peroxydation du LDL-cholestérol est augmentée s'il y a trop d'acide gras polyinsaturé. La diététique est globale : en plus des graisses, elle doit s'intéresser aux glucides et aux alcools. (19)

En effet les acides gras saturés (viandes rouges, charcuterie, lard, beurre, crème lait entier, fromage gras) surtout à longue chaîne sont hypercholestérolémiant, ils favorisent l'agrégation plaquettaire et l'hypertension artérielle.

Le régime devra donc être riche en acide gras polyinsaturés et surtout en acide gras monoinsaturés, on les retrouve dans les huiles végétales et les poissons. On trouve beaucoup d'acides gras monoinsaturés dans l'huile d'olive, d'arachide, et de colza.

Les fibres solubles diminuent également le cholestérol-LDL et les triglycérides. Les protéines végétales ont un effet bénéfique, elles permettent une diminution de la réabsorption de cholestérol augmentant ainsi l'élimination en acide biliaire. Des acides gras volatils seront produits en raison de la fermentation colique des fibres solubles réduisant le cholestérol-LDL par une action sur ses précurseurs (16). Les

phytostérols et leur dérivés phytostanols végétaux entrent en compétition avec le cholestérol, il en résulte une diminution du cholestérol libre au niveau du foie une augmentation des récepteurs LDL et donc une diminution du cholestérol plasmatique. Ils agissent également sur l'estérification du cholestérol. Ils rentrent dans la composition de margarine *proactive* ou de yaourt *danacol*, entraînent la baisse du cholestérol-LDL de 8 à 15 %. Le phytostanol aurait un effet encore plus bénéfique que les phytostérols. (48)

La diététique peut entraîner une baisse de 10 à 30 % du cholestérol LDL de plus une baisse de 10 % du LDL-cholestérol diminue le risque d'athérosclérose de 20 %.

Au comptoir, on peut rappeler quelques conseils simples :

- limiter la consommation de corps gras qui apportent des graisses saturés comme le beurre et les margarines de cuisson, on les remplacera par une margarine à teneur garantie en acide gras essentiel (acide linoléique et acide alpha-linolénique) ; (19)
- éviter les aliments à base de margarines et de beurre : les pâtisseries, les viennoiseries...
- limiter les œufs à deux par semaine (œufs inclus dans les plats compris), le lait entier, la crème, la viande grasse, les charcuteries grasses (pâtés, salamis, boudins...), les fromages gras ;
- l'huile utilisée pour la friture est importante (il faut privilégier l'huile d'arachide) ;
- pour la cuisson à la poêle, l'huile d'olive est privilégiée et pas à haute température ;

Voici les aliments autorisés : viandes maigres (cheval, veau, volaille, gibier...), poissons (sole, dorade, raie, cabillaud...), les féculents (pâtes, riz, pomme de terre), les produits laitiers écrémés (lait écrémé, fromage à 0 % à peu de matières grasses), les légumes verts, les épices et herbes aromatiques (poivre, moutarde, cornichon), fruits (2 à 3 par jour). (21)

La cuisson des viandes peut être grillée ou rôtie, la graisse est à enlever. On peut les cuire également à la broche surtout pour les volailles, à la papillote, les viandes bouillies sont souvent grasses. Les poissons peuvent être grillés, cuits au court bouillon (vin blanc...), au four ou en papillote. Les légumes verts peuvent être cuits à l'eau, à la vapeur, crus avec une vinaigrette ou braisés. (9)

On apprendra aux patients à bien lire les étiquettes pour éviter qu'ils choisissent des produits avec des graisses trans. Les acides gras peuvent être cachés dans des préparations industrielles prêt à consommer, afin d'améliorer l'onctuosité. (16)

On rappellera le rôle préventif des acides gras monoinsaturés végétaux de l'huile d'olive et des acides gras polyinsaturés oméga 3 EPA et DHA dans la prévention des maladies cardiovasculaires ainsi que dans le développement et le fonctionnement du cerveau. (39)

Si le patient souffre de surcharge pondérale on surveillera sa perte de poids.

Le régime devra également comporter des substances anti-oxydantes.

On conseillera :

- la consommation des protéines végétales dans les légumineuses (les lentilles sont à conseiller) ; (19)
- la pratique d'une activité physique comme la marche, le cyclisme, le vélo ou la course à pied. Le tabac et l'alcool sont à éviter ;
- le fait de manger lentement et bien mastiquer ;
- de bien répartir l'alimentation, ne pas sauter de repas et privilégier un petit déjeuner copieux ;
- de boire entre les repas afin d'assurer une diurèse de 1,5 l ;
- de réduire le rapport Na/K en évitant de trop saler les plats. (21)

Alimentation riche en :	Taux sanguin de			
	LDL-cholestérol	HDL-cholestérol	TG	Risque cardiovasculaire
Acides gras saturés – Animal graisse d'origine animale – Végétal huile de coprah, huile de palme.	↑↑	↓	–	↑↑
Acides gras insaturés: série Omega 3 – Animal : les poissons gras, sardine, maquereau, saumon, thon. – Végétal : huile de colza, soja, noix.	(↓)	–	↓↓	↓↓
Acides gras insaturés: série Omega 6 – Végétal : huile arachide, maïs, pépin de raisin, tournesol.	↓↓	(↓)	–	*
Acides gras mono-insaturés – Végétal : huile d'olive, autres huiles végétales en concentration variable – Animal : graisse de volaille et de porc (associée à des AC saturés)	↓	↑	–	↓
Acides gras saturés trans – Végétal : huile végétale hydrogénée par certains procédés industriels.	↑	–	–	↑
Phytostérols (Aliments enrichis en phytostérols)	↓	–	–	(↓)

(↓) Selon certaines études, tendance à diminuer la concentration.
*Le rapport Omega 6/Omega 3 doit être de 5.

Figure 14 : Influence des acides gras sur les concentrations sanguines en cholestérol (HDL, LDL), triglycérides et agrégabilité plaquettaire (16)

1.3.2 Hypertriglycéridémie

La réduction d'alcool est nécessaire ainsi que des glucides à index glycémique élevé. Ces mesures peuvent également corriger des dyslipidémies mixtes en complément d'une diminution d'apport énergétique. Les enquêtes alimentaires demeurent un outil indispensable, un dosage des triglycérides avant et après quelques jours d'abstinence complètera le dépistage. La surcharge pondérale et l'hyperlipidémie sont retrouvées dans le syndrome métabolique, la réduction du poids sera donc nécessaire, mais elle doit être progressive pour être durable. Une activité

physique régulière sera bien sûr conseillée. Il faudra que le patient développe des habitudes alimentaires durables équilibrées. (19)

Certaines recommandations précédentes sont toujours valables, la manière lente de manger, la répartition de l'alimentation, le tabac, le sport, le sel, la préparation des aliments.

La suppression d'aliments à index glycémique élevé (sucrieries, confiseries, boissons sucrés) est donc de rigueur pour obtenir une perte de poids, ces aliments sont également riches en graisse. Les fruits sont limités à ceux dont l'index glycémique est bas, ils seront limités à 2 par jour car ils apportent du fructose. Dans les formes les plus sévères, les graisses alimentaires peuvent être remplacées par des acides gras à chaîne courte ou moyenne sous forme d'huile (Liprocyll® ou trycème®) ou de margarine (cérès®). (39)

1.3.3 Les dyslipidémies mixtes

Les mesures diététiques visent la correction de l'hypercholestérolémie (réduction des graisses saturées) et l'hypertriglycéridémie (l'alcool). Le poids ainsi que le métabolisme glucidique doivent être contrôlés, les pâtisseries, biscuits et glaces sont à éviter.

Le poids est la mesure la plus importante, elle concerne le tissu adipeux viscéral, une activité physique régulière permettra une réduction des apports énergétiques et une augmentation des dépenses énergétiques. Les fruits à index glycémique faible et les yaourts nature sont maintenus. (18). Plus de 50 % des dyslipidémies mixtes peuvent se normaliser après une diétothérapie bien conduite (32).

1.3.4 Les hyperlipidémies majeures type V

Il s'agit souvent de forme alcool-dépendantes ou d'excès alimentaire chez des sujets prédisposés. Le régime est indispensable et urgent lié au

risque de pancréatite aiguë. Les boissons alcoolisées seront interdites, un régime hypolipidique sera instauré en cas de surcharge pondérale. Le régime hypolipidique ou hypoglycémique sera décidé après des régimes tests sous surveillance. (34)

1.3.5 Les hypertriglycéridémies majeures de type I

La mesure primordiale est le régime afin d'éviter des complications comme des douleurs abdominales ou des crises de pancréatite. Les triglycérides à chaîne courte et moyenne comme (Liprocil® qui est un support nutritionnel par voie orale) peuvent être utilisés, car il faut diminuer de 10 à 15 % de l'énergie totale des aliments sous forme de lipides.

1.3.6 La compliance du régime

De nombreux facteurs interviennent :

- la conviction du médecin ;
- la motivation du patient ;
- la justesse de la prescription du régime ;
- la simplicité du conseil alimentaire.

L'amélioration de la compliance nécessite :

- un suivi régulier ;
- un encouragement positif ;
- une répétition des messages par tous les professionnels de santé, et une réévaluation des besoins alimentaires ;
- la surveillance du poids est nécessaire, la diminution doit être progressive pour être durable. (32)

1.3.7 Surveillance du traitement nutritionnel

L'interrogatoire, le carnet alimentaire le suivi de la courbe de poids, les contrôles biologiques sont de rigueur. Ces contrôles comprennent le dosage des triglycérides, du cholestérol, du HDL-cholestérol, et le calcul du LDL-cholestérol. La perte de poids entraîne une diminution de tous les paramètres lipidiques y compris le HDL-cholestérol, ce taux augmentera quand le poids sera stabilisé.

1.3.7.1 Hypertriglycémie endogène

Le régime adapté suffit pour normaliser l'hypertriglycémie, si le régime ne fonctionne pas il faudra le modifier.

1.3.7.2 Hypercholestérolémie isolé type IIa

Le régime ne suffit pas pour la forme familiale. Pour les formes polygéniques les réponses varient selon les patients, 25 % d'entre eux diminuent suffisamment leur taux de LDL-cholestérol sans avoir recours à un traitement hypolipémiant.

1.3.7.3 Dyslipidémies mixtes

Lorsqu' il y a un surpoids, la diétothérapie et l'activité physique permettent un retour des chiffres dans la limite acceptable dans un tiers des cas. (6)

2. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX ET STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Les hypolipémiants sont des médicaments qui vont modifier les concentrations des lipides plasmatiques : ils ont pour but de diminuer le cholestérol total, le LDL-cholestérol et les triglycérides, en revanche ils augmentent le HDL-cholestérol.

Ils permettent de retarder la survenue (prévention primaire) ou l'aggravation (prévention secondaire) des complications provoquées par l'athérosclérose et de réduire le risque cardio-vasculaire. (49)

Des travaux remontant à la période 1975-1985 ont permis la découverte des statines, capable d'inhiber l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol : hydroxyméthyl glutaryl Coa réductase (HMG Co A reductase). La synthèse du cholestérol par le foie sera donc inhibée, on rappellera que le cholestérol qui sert à la production des lipoprotéines athérogènes (VLDL, LDL) est en grosse partie d'origine endogène et non alimentaire.

Les fibrates vont agir sur la lipoprotéine lipase et activer la PPAR (peroxysomes proliferator-activated receptors). (30)

Outre les statines et les fibrates on distinguera les résines chélatrices des acides biliaires (résines échangeuses d'ions), les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol : l'ezetémibe et l'acide nicotinique. (49)

2.1 Les différents traitements médicamenteux

2.1.1 Les statines

Simvastatine : ZOCOR®, comprimés à 20 et 40 mg

Pravastatine : VASTEN® comprimés à 10, 20 et 40 mg, ELISOR® comprimés à 10, 20 et 40 mg

Fluvastatine : LESCOL® comprimés à 20, 40 et 80 mg
FRACTAL® Comprimés à 20, 40 et 80 mg

Atorvastatine : TAHOR® comprimés à 10, 20, 40 et 80 mg

Rosuvastatine : CRESTOR®, comprimés à 5, 10 et 20 mg

2.1.1.1 Mécanisme d'action

Ces médicaments sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Cette enzyme catalyse une réaction chimique qui utilise du NADPH.

La simvastatine est une prodrogue (composé qui est considéré comme un médicament mais qui a besoin de subir une transformation métabolique pour être efficace). Cette molécule est inactive sous sa forme lactonique et nécessite donc une conversion en acide pour devenir active. La simvastatine a 13000 fois plus d'affinité pour cette enzyme que l' HMG-Coa. (29)

Ces inhibiteurs de la HMG-CoA réductase inhibent, au niveau du foie la transformation de la HMG-CoA en mévalonate précurseur du cholestérol, cette inhibition est réversible, compétitive et spécifique. (52)

Cette inhibition entraîne une augmentation des récepteurs à LDL hépatiques augmentant ainsi leur catabolisme, diminuant la concentration

du LDL-cholestérol, les concentrations en IDL et VLDL en proportion moindre vont également diminuer.

Les statines ont des effets pléiotropiques (ils se manifestent indépendamment de leur principal site d'action) ; ces propriétés entraîneront un effet stabilisateur de la plaque athéromateuse, une amélioration de la fonction endothéliale, une réduction de l'oxydation des LDL, une réduction de l'expression du facteur tissulaire, des effets bénéfiques sur la fibrinolyse et un effet antiplaquettaire. (8,46)

Concernant l'efficacité sur les paramètres lipidiques :

- la réduction du cholestérol total est de l'ordre de 30 % ;
- la réduction du LDL est de 20 à 40 % ;
- la réduction de l'apo B est de 30 % ;
- la réduction des triglycérides est de 20% ;
- le HDL-cholestérol augmente faiblement (moins de 10 %) ; (25)

Les inhibiteurs de l' HMG-CoA réductase contiennent un noyau hexahydronaphtalène. La pravastatine et la simvastatine sont des dérivés semi-synthétiques de la lovastatine, contrairement à la fluvastatine et l'atorvastatine qui sont entièrement synthétiques.

2.1.1.2 Pharmacocinétique

La résorption digestive est rapide, la fluvastatine par exemple est absorbée rapidement et complètement (98 %), l'effet de premier passage hépatique est important. La vitesse d'absorption paraît ralentir si l'administration a lieu après le repas pour certains d' entre eux pravastatine, atorvastatine, fluvastatine. Leur élimination est biliaire, le métabolisme est hépatique. (8)

2.1.1.3 Indications

Ce médicament est indiqué en cas de :

- hypercholestérolémies essentiel pure (IIa), hyperlipidémies mixtes (IIb et III) en complément d'un régime adapté et assidu ;
- préventions des risques cardio-vasculaires notamment, en prévention de l'infarctus du myocarde ;
- hyperlipidémies chez les patients transplantés recevant un immunosuppresseur (pravastatine à la dose de 40 mg/j) . (44)

2.1.1.4 Effets indésirables (dose-dépendants)

Les différents effets indésirables de ce médicament concernent :

- atteintes hépatiques (cytolyse) : la surveillance des transaminases est primordiale. Le traitement sera arrêté si la concentration des transaminases est supérieur à trois fois le taux normal ;
- atteintes musculaires : elles se manifestent par des crampes, des douleurs, des contractures musculaires, des douleurs aux insertions tendineuses. L'accident le plus grave pouvant subvenir est la rhabdomyolyse. Le dosage préalable de la créatinine phosphokinase (CPK) et sa surveillance sera réalisé car l'arrêt est préconisé si la concentration CPK est supérieure à 5 fois la normale ; (3, 49, 44)
- troubles digestifs : constipation, nausée, crampes gastro-intestinales, troubles dyspeptiques, flatulences, diarrhée ;
- autres effets : insomnie, alopecie, hypoglycémie, hyperglycémie, pancréatite, photosensibilisation, impuissance, thrombopénie, pneumopathie interstielle...(25)

2.1.1.5 Précautions d'emploi

Une première surveillance des transaminases est recommandée dans les 3 premiers mois de traitement, il n'existe pas de données scientifiques permettant d'évaluer une périodicité des contrôles. Il sera conseillé de faire un premier contrôle 4 à 6 semaines après l'instauration du traitement puis tous les 3 mois pendant 1 an. Le traitement sera arrêté si la concentration en transaminase est supérieure à 3 fois le taux normal. (3)

Selon les principales conclusions d'une mise au point sur les statines de l'Afssaps : le dosage initial systématique n'a pas de justification scientifique il est cependant conseillé. Il est nécessaire d'effectuer un dosage des CPK avant traitement dans les situations à risque suivantes :

- insuffisance rénale ;

L'atorvastatine et la simvastatine sont particulièrement efficaces chez les insuffisants rénaux pour diminuer le cholestérol total et du LDL-cholestérol, la fluvastatine chez les transplantés rénaux. Comme dans la population générale, elles contribueraient à diminuer la mortalité cardiovasculaire.

Les statines à doses bien adaptées sont bien tolérées à court et à long terme chez les insuffisants rénaux et les transplantés rénaux. L'atorvastatine est la statine la mieux étudiée et présente un profil pharmacocinétique qui ne nécessite pas d'adaptation de sa posologie chez l'insuffisance rénale. La pravastatine et la rosuvastatine peuvent interagir avec la ciclosporine au niveau des transporteurs hépatiques même en l'absence de métabolisme par cytochrome 3A4. (35)

- hypothyroïdie ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique ;
- antécédents personnels d'effet indésirable musculaire avec une fibrate ou une statine ;

- abus d'alcool ;
- âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire. Ce dosage sera pratiqué en cas de myalgie ou de faiblesse musculaire. Si le patient ne présente pas de signes cliniques, ce dosage n'est pas conseillé.

On conseillera la réalisation d'un examen ophtalmologique tous les ans.
(3,25)

2.1.1.6 Contre-indications

Les statines sont contre-indiquées en cas de :

- Grossesse ; (l'effet tératogène n'est pas exclue)
- Allaitement ;
- hypersensibilité à l'un des produits ;
- atteinte hépatique évolutive ;
- insuffisances rénales sévères (pour pravastatine, fluvastatine, rosuvastatine) ;
- certaines associations médicamenteuses. (25)

2.1.1.7 Interactions médicamenteuses

Pour toutes les statines : l'association est déconseillée avec les fibrates ainsi que l'acide fusidique en raison du risque majoré de rhabdomyolyse.

En plus pour la rosuvastatine : l'association est contre-indiquée avec la ciclosporine en raison du risque majoré de rhabdomyolyse et de néphrotoxicité.

En plus pour la simvastatine et l'atorvastatine l'association avec les antifongiques azolés suivant est contre-indiquée : l'itraconazole, le

kétoconazole, et le posaconazole. Le stiripentol et la télithromycine sont contre-indiqués pour les mêmes raisons. La rhabdomyolyse est également la cause de cette contre-indication.

L'association avec la rifampicine est déconseillée car elle diminue la concentration plasmatique de ces 2 statines dernièrement citées.

En plus pour la simvastatine : l'association est contre-indiquée avec l'érythromycine, la clarithromycine ainsi que les antirétroviraux du type inhibiteur de protéases à cause de la majoration du risque de rhabdomyolyse.

L'association avec le jus de pamplemousse est déconseillée, car il y a augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine ainsi que de ces effets indésirables. (49)

2.1.1.8 Prise en charge et modalités d'administrations

Les statines sont classées parmi la liste 1 et remboursé à 65 % par la sécurité sociale. (52) Elles peuvent être prises pendant ou en dehors du repas. (49)

2.1.2 Les fibrates

Gemfibrozil : LIPUR® comprimés à 450 mg

Fénofibrate : LIPANTHYL® comprimés à 67, 145, 160 et 200 mg,

FEGENOR® Cp à 67, 140, 200mg

Ciprofibrate : LIPANOR® gélules à 100 mg

Bézafibrate : BÉFIZAL® comprimés à 200 et 400 mg

2.1.2.1 Mécanisme d'action

Les fibrates vont agir sur une enzyme clé du métabolisme des lipoprotéines : la lipoprotéine lipase. Les triglycérides des VLDL vont subir une augmentation de leur catabolisme. Ils sont des activateurs du PPAR-alpha qui sont des récepteurs nucléaires hormonaux. Ce mécanisme aboutit ainsi à une stimulation de la transcription de gènes du métabolisme des lipides.

De plus les fibrates :

- semblent augmenter la synthèse d'apolipoprotéine A1 et de HDL au niveau des hépatocytes ;
- réduisent les apolipoprotéines B circulantes ;
- augmentent le ratio cholestérol/triglycérides par la diminution d'esters de cholestérol par les HDL aux VLDL et aux LDL et possiblement augmenter le transport du cholestérol des cellules périphériques aux hépatocytes ; (8,30)

Les fibrates :

- réduisent le LDL de 25 % ;
- les triglycérides de 40 à 60 % ;
- augmentent les HDL de 10 à 20 % ; (44)

Le premier médicament : le clofibrate a été commercialisé en 1965, cela n'est plus le cas aujourd'hui, c'est un dérivé de l'acide aryl-oxy-butyrique. Le fénofibrate et le bésafibrate en sont des dérivés, le gemfibrozil a une structure chimique différente. Ils sont appelés les fibrates de deuxième génération. (4)

2.1.2.2 Pharmacocinétique

L'absorption du bésafibrate, et du gemfibrozil est de 100 %, celle du fénofibrate est faible, cette absorption est favorisée par la nourriture. Ces

agents sont très liés aux protéines plasmatiques, subissent une glycurono-conjugaison et sont principalement excrétés dans l'urine. Mise à part le gemfibrozil, l'élimination des fibrates est influencée par l'insuffisance rénale (8,52).

2.1.2.3 Indications

Cet hypolipémiant est indiqué dans les situations suivantes :

- traitement de deuxième intention en cas d'intolérance aux statines : hypercholestérolémies isolées (type IIa) ou associée à une hypertriglycémie (type IIb et III), le régime adapté et assidu doit être systématiquement être associé ;
- prévention cardio-vasculaire primaire et secondaire pour le gemfibrozil ;
- hypertriglycémies pures (type IV) si les concentrations sériques de triglycérides sont supérieures à 4,56 mol/L (4 g/L) ;(49)

2.1.2.4 Effets indésirables

Les effets indésirables sont les suivants :

- atteintes musculaires dose-dépendantes (myalgies diffuses, rhabdomyolyse) notamment en cas d'insuffisance rénale même modérée ou d'hypoalbuminémie (syndrome néphrotique), hypothyroïdie ou association aux statines. Il faudra ainsi surveiller les CPK ;
- augmentation des transaminases, hépatites exceptionnelles. L'arrêt du traitement est préconisé si la concentration en transaminase est supérieur à 100 U/L ;
- troubles digestifs (nausée, diarrhée...) ;

- céphalée, vertiges, lithiase biliaire...(25)

2.1.2.5 Précautions d'emploi

La surveillance des fibrates obéit aux mêmes règles de surveillance par extension, on pourra proposer une surveillance de la créatinémie et des transaminases tous les 2 à 3 mois pendant 1 an puis régulièrement (tous les 3 à 6 mois). Le traitement doit être arrêté si la concentration en transaminases est supérieure à 100 U/L

La posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale ou hépatique et en cas d'hypoalbuminémie (syndrome néphrotique par exemple).

Chez l'enfant l'innocuité n'a pas été établie, leur utilisation sera donc réservée aux hyperlipidémies sévères. (3,24)

En cas d'association aux anticoagulant oraux, une adaptation de la posologie est nécessaire (réduction) de l'anticoagulant, l'INR (international normalized ratio) ainsi que du taux de prothrombine doivent être surveillés plus régulièrement. (49)

2.1.2.6 Contre-indications

On distingue les contre-indications suivantes :

- insuffisances rénales ou hépatiques sévères ;
- grossesse et allaitement ;
- hypersensibilité à l'un des produits ;
- lithiase biliaire ;
- certaines associations médicamenteuses. (25)

2.1.2.7 Interactions médicamenteuses

Ce médicament est susceptible d'entraîner les interactions médicamenteuses suivantes :

- pour tous les fibrates, l'association entre eux est contre-indiquée car elle majore le risque de rhabdomyolyse. L'association avec les statines est déconseillée pour la même raison (49). Cependant l'association fibrate-statine avec une faible dose de simvastatine est bien tolérée et serait cardio-protectrice chez les patients souffrant de dyslipidémie mixte. (47)
- de plus pour le gemfibrozil, l'association est contre-indiquée avec la répaglinide, en effet elle provoque une hypoglycémie sévère. Elle est déconseillée avec les glitazones pour la même raison. (49)

L'association avec les anti-vitamines K nécessite des précautions d'emploi, lié à l'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (par déplacement de ses liaisons protéiques). (52)

2.1.2.8 Prise en charge et conseil

Les fibrates sont classés dans la liste II et remboursés à 65 % par la sécurité sociale. Il existe des conditionnements pour 1 mois ou pour 3 mois selon les spécialités. Ce médicament peut être pris au cours ou en dehors du repas. (49,52)

2.1.3 Résines chélatrices d'acide biliaires : la cholestyramine

Cholestyramine : QUESTRAN* Sachets 4 g

2.1.3.1 Mécanisme d'action

Ils sont des ammoniums quaternaires qui interfèrent avec le cycle entéro-hépatique des acides biliaires en se liant à ceux-ci au niveau de l'intestin et augmentent leur élimination fécale. L'augmentation de la clairance intestinale des acides biliaires entraîne une augmentation de la captation hépatique du LDL-cholestérol, et donc une diminution de sa concentration sérique. Le HDL-cholestérol est faiblement influencé par les résines échangeuses d'ions. (49)

Les résines :

- diminuent le LDL-cholestérol de 20% ;
- sont susceptible d'augmenter les triglycérides (17) ;

Le squelette est un polymère de polystyrène. Cette structure permet l'échange des chlorures contre d'autres anions des acides biliaires particulièrement. L'action n'est pas spécifique vis-à-vis des acides biliaires, la cholestyramine fixe et empêche l'absorption intestinale de tous les médicaments à fonction acide, les diurétiques, les antivitamines K, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et des vitamines A, D, E, K, dont l'absorption est favorisée par les sels biliaires. (4,8)

2.1.3.2 Pharmacocinétique

La cholestyramine n'est pas absorbée car on observe des échanges des ions chlore avec les anions des acides biliaires. (52) Elle est éliminée par les fécès sous la forme de complexes insolubles résines-sels biliaires. (8)

2.1.3.3 Indications

La cholestyramine est indiqué lors :

- d'hypercholestérolémie essentielle pure (type IIa) lorsque le régime adapté et assidu s'avère insuffisant ;

- de prévention primaire dans les hypercholestérolémies de type II (cholestérol supérieur à 2.65 g/l), indemne de signes cliniques de maladie coronarienne ;
- de l'apparition de prurits des cholestases intra et extra-hépatiques incomplètes. (52)

2.1.3.4 Effets indésirables

Ce médicament peut être la cause de survenue des effets indésirables suivants :

- constipation très fréquente, moindre si la posologie est progressive. L'arrêt du traitement s'avère nécessaire en cas de syndrome pseudo-occlusif ;
- nausée, gastralgie, météorisme, douleurs abdominales ;
- augmentation des triglycérides ;
- malabsorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K) et d'hypoprothombinémies si le traitement est prolongé ;

2.1.3.5 Précautions d'emploi

L'installation de la posologie doit être progressive, on peut débuter à un sachet par jour puis augmenter par paliers de 1 sachet chaque semaine jusqu'à la posologie efficace.

Chez l'enfant l'innocuité n'a pas été démontrée, l'utilisation sera ainsi restreinte aux hypertriglycéridémies majeures.

Le traitement doit être interrompu au cours de la grossesse en raison de la malabsorption des vitamines liposolubles.

Elle peut engendrer une acidose hyperchlorémique en cas d'utilisation prolongée chez l'enfant ou chez l'insuffisant rénal.

Les traitements associés suivants pourront être proposés : laxatif lubrifiant en cas de constipation, vitamine A et D lors de traitements prolongés, statines en cas d'efficacité insuffisante ou fibrates. (52,28)

2.1.3.6 Contre-indications

Les contre-indications sont les suivantes :

- insuffisance hépatique en particulier, obstruction complètes des voies biliaires ;
- hypersensibilité à l'un des constituants ;
- phénylcétonurie ;
- acides biliaires ;
- constipations chroniques. (17)

2.1.3.7 Interactions médicamenteuses

L'association est déconseillée avec les médicaments contenant des acides biliaires cholélitholytiques (acide chéno-désoxycholique et ursodésoxycholique, ils lysent les calculs de cholestérol) due à la diminution de l'effet des acides biliaires.

L'association avec les digitaliques, les anticoagulants oraux, et les hormones thyroïdiennes entraînent une diminution de leur activité, c'est pourquoi il y a une précaution d'emploi.

Les autres médicaments doivent être pris à distance de la cholestyramine (1 ou 2 heures avant ou 4 heures après).

2.1.3.8 Prise en charge et conseil

Ce médicament est classé dans la liste 1, il est remboursé à 65 % par la sécurité sociale(52). Ce médicament est sous forme de poudre à diluer dans l'eau au mieux la veille de l'administration, la prise est préférable avant les repas. (49)

2.1.4 L'ézétémibe

Ezétimibe : EZETROL®, comprimé à 10 mg

L'ézétémibe est un inhibiteur de l'absorption intestinale, il est le seul représentant de sa classe.

2.1.4.1 Mécanisme d'action

Il se localise au niveau intestinal et inhibe l'absorption du cholestérol entraînant ainsi une diminution des apports au foie de cholestérol. (52)

L'ézétémibe permet :

- une réduction du cholestérol total; (17%)
- une réduction du LDL-cholestérol ; (19%)
- une réduction de l'apo B ; (14%)
- les triglycérides et le HDL-cholestérol ne sont pas modifiés de manière significative. (25)

2.1.4.2 Pharmacocinétique

L'ézétémibe est rapidement absorbé et subit une importante glycuronoconjugaison. La prise d'aliment n'a pas d'effet sur la biodisponibilité de ce principe actif qui est fortement lié aux protéines. Le métabolisme est hépatique et l'excrétion est biliaire. (52)

2.1.4.3 Indications

Il est indiqué pour une :

- hypercholestérolémie isolée (type IIa) en association avec une statine ou en monothérapie en cas d'intolérance aux statines ;

- sitostérolémie homozygote. Cette maladie génétique est également appelée phytostérolémie, elle est causée par la captation excessive des stérols végétaux couplée à un défaut d'excrétion par les voies biliaires.

2.1.4.4 Effets indésirables

On a recensé les effets indésirables suivants :

- céphalée, fatigue ;
- douleurs abdominales, diarrhée, constipation flatulence ;
- myalgie ;
- élévation des transaminases et des CPK ;
- rares cas de rhabdomyolyses ou de lithiases biliaires qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. (25)

2.1.4.5 Précautions d'emploi

Il est recommandé de surveiller les transaminases notamment en cas d'association avec les statines. De rares cas de rhabdomyolyses ont été décrits avec l'ézétémibe seul, la plupart des patients souffrant de rhabdomyolyses prenaient une statine avec l'ézétémibe. Une lithiasse biliaire sera recherchée. La prise d'ézétémibe n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. (52)

2.1.4.6 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité au produit ;
- grossesse et allaitement ;
- atteinte hépatique évolutive et élévation des transaminases. (17 ,52)

2.1.4.7 Interactions médicamenteuses

L'association de l'ézétémibe avec le fénofibrate est déconseillée car elle majore le risque de lithiase biliaire.

L'association avec la ciclosporine est déconseillée, elle majore le risque de rhabdomyolyse et augmente les concentrations en ciclosporine. (49)

2.1.4.8 Délivrance, prise en charge et conseil pharmaceutique

Ce médicament est classé dans la liste 1, il est remboursé à 65 % par la sécurité sociale (49), la prise peut avoir lieu pendant ou en dehors des repas (52).

2.1.5 Les acides oméga 3 poly-insaturés

OMACOR®, capsule à 1g

TRIGLISTAB® et YSOMEGA®, capsule à 1g

Ce sont des préparations à base d'huile de chair de poisson, riche en acide gras oméga-3 polyinsaturés. Ces acides sont représentés par l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA), ils sont des acides gras essentiels. Ces acides gras sont dans les poissons surtout les poissons gras. (44,15)

2.1.5.1 Mécanisme d'action

Ils diminuent la synthèse au niveau du foie des triglycérides, l'EPA et la DHA sont des mauvais substrats pour des enzymes qui interviennent dans la synthèse des acides gras. Ils inhibent également l'estérification des acides gras. (52) Les acides gras oméga-3 diminuent les triglycerides de 10 à 30%.(17)

2.1.5.2 Indications

Ils sont indiqués lors :

- de post infarctus du myocarde, traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en association des traitements de référence pour omacor ;
- d'hypertriglycémies en complément d'un régime assidu et adapté en monothérapie pour le type IV, et en bithérapie pour le type IIb et III en association avec les statines ; (52)

2.1.5.3 Précautions d'emploi

Ce traitement nécessite une surveillance du bilan lipidique après 2 à 3 mois puis régulièrement, ainsi que les transaminases, surtout si le patient souffre ou a souffert d'une insuffisance hépatique.

Si le patient est sous anticoagulant il convient de surveiller et d'adapter la posologie des anticoagulants (l'EPA a un effet antiagrégant plaquettaire et allonge modérément le temps de saignement).

L'utilisation est déconseillée en cas de grossesse et d'allaitement.

2.1.5.4 Contre-indications

L'allergie à l'un des constituants est contre-indiquée.

2.1.5.5 Interactions médicamenteuses

Si le patient est sous anticoagulant il convient de surveiller et d'adapter la posologie des anticoagulants (l'EPA a un effet antiagrégant plaquettaire et allonge modérément le temps de saignement).

2.1.5.6 Prise en charge délivrance

Ce médicament n'est pas listé, il est remboursé à 65 % par la sécurité sociale en traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association avec les traitements de référence. (52, 25)

2.1.6 L'acide nicotinique

Acide nicotinique : NIASPAN® LP, comprimés à 375, 500, 750 et 1000 mg

2.1.6.1 Mécanisme d'action

L'acide nicotinique est une vitamine hydrosoluble du complexe B. Les mécanismes d'action ne sont pas tous connus. Elle inhibe la libération des acides gras libres à partir du tissu adipeux, le foie aura ainsi moins d'apport en acide gras. Le LDL-cholestérol et les triglycérides sont diminués de 20 %, le HDL-cholestérol augmente de 20 %.

La concentration plasmatique A1 est augmentée alors que celle de l'apolipoprotéine B diminuée. (44)

2.1.6.2 Indications

L'acide nicotinique est indiqué dans les dyslipidémies mixtes et les hypercholestérolémies isolées. Ce médicament sera indiqué en monothérapie si le patient ne tolère pas les statines ou en bithérapie avec une statine chez le patient ne répondant que partiellement aux statines seules. (49)

2.1.6.3 Précaution d'emploi

On recommande la surveillance des transaminases avant et pendant le traitement, en effet une augmentation des transaminases peut survenir, si les transaminases atteignent trois fois la limite supérieure à la normale, on

préconisera alors l'arrêt du traitement. Des dosages sériques de la CPK doivent être effectués avant et pendant le traitement pour prévenir le risque de rhabdomyolyse. (44)

2.1.6.4 Contre-indications

L'acide nicotinique est contre-indiqué en cas :

- d'hypersensibilité à l'acide nicotinique ;
- insuffisance hépatique ;
- ulcère gastroduodéal ;
- hémorragie artérielle ;
- grossesse, allaitement (52)

2.1.6.5 Effets indésirables

Les bouffées vasomotrices (chaleur, érythème), ainsi que les troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales...) sont des effets indésirables imputables à ce médicament. (49)

2.1.6.6 Interactions médicamenteuses

L'association avec l'alcool majore le flush et le prurit. L'acide nicotinique majore l'effet hypotenseur de la nicotine administré par voie transdermique, les dérivés nitrés, les inhibiteurs calciques. L'association avec les statines majore le risque de rhabdomyolyse, c'est une précaution d'emploi. (52)

2.1.6.7 Prise en charge

Ce médicament est classé dans la liste 1, il est remboursé à 65 % par la sécurité sociale. (52) La prise aura lieu le soir après une collation pauvre

en graisse comme un yaourt allégé, une pomme ou une tranche de pain.
(49)

2.1.7 Hypolipémiants en association

2.1.7.1 Pravastatin® : pravastatine (40mg) et acide acétylsalicylique (81mg)

2.1.7.1.1 Mécanisme d'action

On distinguera d'une part le mécanisme d'action de la pravastatine, qui est une inhibition de l' HMG Co-A réductase, d'autre part le mécanisme d'action de l'acide acétylsalicylique. Il consiste en une acétylation irréversible de l'enzyme cyclo-oxygénase au niveau du thrombocyte, inhibant ainsi la formation du tromboxane A2. On a ainsi un effet antithrombotique.

2.1.7.1.2 Indications

Ce médicament est utilisé en prévention secondaire chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé. (52)

2.1.7.1.3 Précautions d'emploi

Elles consisteront à celles de la pravastatine citées précédemment ainsi que celles de l'acide acétylsalicylique. Ces dernières consistent en :

- l'antécédent d'ulcère gastroduodénal et/ou d'hémorragies digestives;
- la présence de saignements menstruels très importants
- l'interruption du traitement avant une intervention chirurgicale, en raison de l'allongement du temps de saignement. Cette interruption sera de l'ordre d'une semaine même si elle varie selon les individus ;

- l'administration chez les enfants de moins de 16 ans en raison du syndrome de Reye.
- la prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique et d'insuffisance rénale.

2.1.7.1.4 Contre-indications

Les contre-indications de la pravastatine consistent en l'hypersensibilité à la pravastatine, une affection hépatique évolutive avec notamment l'augmentation des transaminases, ainsi que la grossesse et l'allaitement.

Les contre-indications de l'acide acétylsalicylique sont : l'ulcère gastroduodénale, les maladies hémorragiques, les risques hémorragiques, la grossesse au troisième trimestre, l'allergie aux aspirines et aux salicylés. (52,25)

2.1.7.1.5 Effets indésirables

Les effets indésirables des statines ont été cités précédemment.

L'acide acétylsalicylique entraîne :

- différents troubles digestifs tels : les hyperacidités, les nausées, les vomissements, les gastrites, les saignements gastro-intestinaux léger à modéré ;
- un allongement du temps de saignement plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

2.1.7.1.6 Interactions médicamenteuses

Concernant l'acide acétylsalicylique :

- l'association est contre-indiquée avec le méthotrexate aux doses supérieures à 15 mg par semaine en raison de l'augmentation de l'hémototoxicité.

- l'association est déconseillée avec les uricosuriques (benzbromarone, probénicides et sulfinpyrazone) en raison de la diminution de l'excrétion de l'acide urique. (25)

Pour la pravastatine, les interactions sont citées précédemment.

2.1.7.1.7 Prise en charge et délivrance

Ce médicament est classé dans la liste 1, il est remboursé à 65% par la sécurité sociale.

2.1.7.2 Caduet®

CADUET® : amlodipine (5 ou 10 mg) et atorvastatine (10mg)

2.1.7.2.1 Mécanisme d'action

L'inhibition de l' HMG Co-A réductase due à l'atorvastatine est associée à l'action antagoniste calcique de l'amlodipine (il y a une inhibition du canal calcique lent). Le flux transmembranaire des ions calcium au niveau des cellules musculaire lisses et des cellules myocardiques. (52)

2.1.7.2.2 Indication

Elle concerne la prévention des évènements cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant trois facteurs de risque cardiovasculaire associé à un cholestérol normal à modéré sans maladie coronaire avérée et chez lesquels, selon les recommandations en vigueur, l' utilisation concomitante d'amlodipine et d' une faible dose d' atorvastatine est adaptée. (52)

2.1.7.2.3 Précaution d'emploi

Une exploration hépatique doit être envisagée avant le début du traitement. Chez les patients consommant de l'alcool en grosse quantité ce médicament doit être utilisé avec prudence, chez les patients

présentant une insuffisance hépatique. Les précautions concernant les transaminases, les atteintes musculaires caractérisées par le taux de CPK, la rhabdomyolyse ont été détaillées pour l'atorvastatine.

2.1.7.2.4 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité, de grossesse, d'allaitement, et d'affection hépatique évolutive ou une augmentation des transaminases supérieure à trois fois le taux normal.

2.1.7.2.5 Effets indésirables

L'atorvastatine est responsable des effets indésirables cités précédemment. L'amlodipine entraîne une rougeur faciale, de la somnolence, des céphalées, des œdèmes des jambes, une hypotension et une tachycardie modérée. On observe au niveau gastro-intestinal des nausées, des douleurs gastriques. (49)

2.1.7.2.6 Interactions médicamenteuses

Les interactions concernant l'atorvastatine ont été citées précédemment. L'amlodipine est déconseillé avec le dantrolène.(49)

2.1.7.2.7 Prise en charge et délivrance

Ce médicament est classé dans la liste 1, il est remboursé à 65 % par la sécurité sociale.

2.1.7.3 Inégy®

Inégy® : ezétémibe (10mg) et simvastatine (20 ou 40 mg)

2.1.7.3.1 Mécanisme d'action

Il correspond à l'association de l'inhibition de l' HMG Co-A réductase due à la statine et de l'inhibition de l'absorption intestinale due à l'ézétrol. Ces

mécanismes sont décrits précédemment respectivement aux paragraphes statines et ézetémibe.

2.1.7.3.2 Indications

Ce médicament est indiqué :

- chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie primaire, (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'association est appropriée.
- chez les patients qui ne sont pas stabilisés par une statine seule, ou ils recevront déjà une statine et de l'ézetémibe. (52)

2.1.7.3.3 Précautions d'emploi

Elles sont identiques à l'ézetémibe et à la simvastatine.

2.1.7.3.4 Contre-indications

Elles comprennent :

- l'hypersensibilité au médicament ;
- la grossesse, l'allaitement ;
- les affections hépatiques évolutives ou l'élévation prolongée des transaminases.

2.1.7.3.5 Effets indésirables

Ils correspondent à des céphalées, des flatulences, des myalgies, une augmentation des transaminases sériques et l'augmentation des CPK.

2.1.7.3.6 Interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs du CYP 3A4 sont contre-indiqués avec Inegy (itraconazole, kétoconazole, erythromycine, clarithromycine, télichromycine, inhibiteur de protéase), les fibrates sont déconseillés.

2.1.7.3.7 Prise en charge et délivrance

Ce médicament est classé dans la liste et il est remboursé à 65 % par la sécurité sociale.

2.2 Stratégie thérapeutique

Les objectifs thérapeutiques sont les suivants :

- en l'absence de facteur de risque, les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 2,20 g/L (5,7 mmol/L) ;
- en présence d'un facteur de risque, les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 1,90 g/L (4,9 mmol/L) ;
- en présence de deux facteurs de risque, les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 1,60 g/L (4,1 mmol/L) ;
- en présence de plus de deux facteurs de risque, les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 1,30 g/L (3,4 mmol/L) ;
- en présence d'antécédents de maladie cardiovasculaire avérée ou de risques équivalents, les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 1 g/L (2,6 mmol/L).

L'hypercholestérolémie familiale n'est pas concernée par ces valeurs car le risque vasculaire de cette pathologie est élevé, il peut donc justifier un traitement plus précoce. La prescription de statine chez les patients ayant un taux élevé de LDL-cholestérol doit faire l'objet d'un rapport bénéfice risque, les fortes doses de statines ainsi que les bithérapies n'ont pas fait l'objet d'évaluation suffisante. (3)

2.2.1 Schéma général de la prise en charge du patient

2.2.1.1 Règle générale

Tout sujet ayant un LDL-cholestérol supérieur à 1.6 g/l (4.1 mmol/l), et au moins un facteur de risque cardio-vasculaire doit suivre une diétothérapie en première intention. Ce régime sera associé à une activité physique régulière (vélo, natation, course). Une prise en charge des facteurs de risque associés est nécessaire : tabagisme, diabète de type 2, hypertension artérielle. (10,44)

2.2.1.2 Règles de prise en charge du patient dyslipidémique en prévention primaire

Les règles hygiéno-diététiques seront proposées en monothérapie pendant trois mois. Ce régime sera associé à un traitement médicamenteux. Rappelons que le régime adapté potentialise le traitement médicamenteux et qu'il ne devra pas être trop restrictif pour durer dans le temps. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint au bout de trois mois le praticien devra instaurer un traitement médicamenteux hypolipémiant en complément.

2.2.2 Règles de prise en charge du patient à haut risque cardiovasculaire, en prévention secondaire ou à risque équivalent

Les posologies élevées ou l'association d'hypolipémiants sont à envisager au cas par cas et ne doivent pas se faire au détriment d'une bonne tolérance. La posologie sera faible au début et augmentée par la suite selon l'efficacité, la tolérance et observance du traitement.

Le prescripteur devra instaurer l' hypolipémiant le plus précocement possible.

Il est souhaitable d'obtenir une concentration de LDL-cholestérol inférieure à 1 g/L (2.6mmol/L), cependant chaque cas est particulier (tolérance du traitement, concentrations initiales du cholestérol).

2.2.3 Stratégie thérapeutique en fonction de l'indication

2.2.3.1 Hypercholestérolémies pures ou mixtes

En cas d'élévation du LDL-cholestérol, en plus de la poursuite des règles hygiéno-diététiques, les statines seront le traitement médicamenteux de première intention mise à part la rosuvastatine qui sera utilisée uniquement en cas d'efficacité insuffisante des autres statines.

2.2.3.2 Hypertriglycéridémies

Si la concentration en triglycérides se situe entre 1,5 et 4 g/L (1,7 et 4,6 mmol/L), le traitement diététique spécifique est l'option recommandée. Il consiste notamment en une perte de poids, une réduction de la consommation d'alcool et des glucides simples ainsi qu'une activité physique régulière. Si la concentration est supérieure à 4g/L le traitement diététique sera associé à l'instauration des fibrates.

2.2.3.3 HypoHDL-émie

L'hypoHDL-émie fait partie des facteurs de risque cardio-vasculaire, si la diétothérapie est un échec et que LDL-cholestérol est inférieur à 1,0 g/L (2,6 mmol/L) et un HDL-cholestérol inférieure à 0,40 g/L (1mmol/L), le prescripteur aura ainsi recours aux fibrates. La diminution du HDL-cholestérol est souvent associée à une hypertriglycéridémie, un diabète de

type 2 ou une surcharge pondérale. Ces facteurs de risque devront être corrigés.

2.2.3.4 Associations d'hypolipémiants

Si la monothérapie (statine) pour abaisser le LDL-cholestérol s'avère insuffisante, la bithérapie peut s'avérer nécessaire par l'utilisation soit d'ézétémibe ou de résine.

De même pour diminuer les triglycérides et le HDL-cholestérol la bithérapie statine et acide nicotinique est possible.

L'association statine et fibrate est déconseillée, elle est possible en maintenant une surveillance clinique et biologique adaptée.

2.2.4 Adaptations nécessaires aux populations spécifiques

2.2.4.1 Enfant

Les enfants à risque, en raison d'un surpoids, ayant des antécédents familiaux (hypercholestérolémie familiale ou antécédents vasculaire précoces) devront suivre des règles hygiéno-diététiques, ainsi qu'un traitement hypolipémiant. Il s'agit de formes familiales avec un taux élevé de LDL-cholestérol.

2.2.4.2 Sujet âgé

Chez les patients de plus de 70 ans l'efficacité et la tolérance sont proches de celles observées chez des sujets plus jeunes.

En revanche chez les plus de 80 ans le traitement médicamenteux est limité à la prévention secondaire.

En prévention primaire le traitement médicamenteux ne sera prolongé que chez les patients ayant plusieurs facteurs de risque, ne souffrant pas d'une autre pathologie réduisant l'espérance de vie, avec une prise en charge des facteurs de risque réversible et si les prescriptions n'entraînent ni effets indésirables ni interactions médicamenteuses. Il n'est pas recommandé de débiter un traitement après 80 ans en prévention primaire.

2.2.4.3 Dyslipidémie secondaire

Elles ne doivent pas donner lieu à la prescription d'hypolipémiant sans le traitement de la cause de la maladie. (3,15)

2.2.4.4 Evolution de la prise en charge des dyslipidémies dans la maladie coronaire

Il semblerait que depuis 15 ans les facteurs de risques dans la maladie coronaire sont stables ou en croissance. Cependant, seule la fréquence des dyslipidémies est en forte diminution, une baisse de 50 % de la proportion de patients hypercholestérolémiques a été observée. Concernant la prise en charge par traitement hypolipémiant, des patients coronariens en prévention secondaire, on note une augmentation significative de la prise en charge. Les statines ont une utilisation croissante et majoritaire. Le pourcentage d'utilisation depuis 15 ans a été multiplié par 5. Enfin, la prise en charge du risque lipidique s'améliore mais en revanche, il reste encore un patient sur deux sous traitement hypolipémiant au-dessus des objectifs de cholestérol total fixés par les recommandations européennes en prévention secondaire. (5)

CONCLUSION

Les dyslipidémies, facteur de risque cardiovasculaire sont maintenant plus facilement détectables. La prise en charge est nécessaire par une diétothérapie qui sera adaptée à chaque patient, seule ou en complément du traitement médicamenteux. Le régime sera réévalué, et ne doit pas être trop contraignant pour être suivi. Le pharmacien a un rôle important dans le suivi de ce régime, en effet il est souvent plus accessible que le médecin ou le spécialiste. Des rendez-vous réguliers peuvent être instaurés dans un espace confidentiel afin que le pharmacien apprécie le suivi du régime du patient, le respect des contrôles biologiques, l'évaluation de la survenue d'éventuels effets indésirables du traitement, ainsi que la prise en charge de ces effets indésirables.

Il semblerait que les dyslipidémies soient un facteur de promotion de la maladie d'alzheimer, en effet la protéine bêta amyloïde impliquée dans cette maladie réduit l'expression membranaire des récepteurs aux LDL majorant l'hypercholestérolémie. Ceci majore l'importance de la prise en charge des dyslipidémies, les statines réduiraient le risque de développer la maladie d'alzheimer. (1)

La prise en charge des dyslipidémies est un enjeu important dans le domaine de la santé publique et permet d'éviter de nombreuses complications.

BIBLIOGRAPHIE

1 ABISAMBRA F., FIORELLI T., PADMANABHAN J. et al. LDLR expression and localization are altered in mouse and human cell culture models of Alzheimer's. *Médecine des maladies métaboliques*, 4, 2, p.204

2 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits des Aliments (AFSSA). Avis de de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Disponible sur http://extranet.alliance7.net/IMG/pdf/AFSSA_avis_ANC_lipides.pdf (Page consultée le 05 février 2012)

3 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Disponible sur <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Prise-en-charge-du-patient-dyslipidémique-Recommandations-de-bonne-pratiques> (Page consultée le 02 novembre 2011)

4 Allain P. Hypolipémiants. Disponible sur <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Lipidesa3.php> (Page consultée le 15 novembre 2011)

5 AMOUYEL P. Quelle évolution de la prise en charge des facteurs de risque dans la maladie coronaire. AstraZeneca cardio-vasculaire : Rueil-Malmaison

6 APFELBAUM M., ROMON M. Diététique et nutrition. 7^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2009, p. 179-188 (Abrégés)

7 Association des enseignants de biochimie, Biochimie médicale. Paris : Lavoisier, 2008, p.118-120 (Campus référence)

8 Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique. Pharmacie clinique et thérapeutique. Paris : Masson, 2002, p.612-614

9 BASDEKIS J.-C. Guide pratique de diététique. 5^{ème} édition. Paris : Ellipses, 2006, p.235-236 (vivre et comprendre)

10 BEME D. Doser son cholestérol chez soi. Disponible sur http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cholesterol/sa_5417_cholesterol_cholescreen.htm (Page consultée le 05 novembre 2011)

11 BIESASKI H.-K, GRIM P. Atlas de poche nutrition. Paris : Médecine-Science Flammarion, 2010, p.66 (Atlas de poche)

12 BONNEAU M. Les dyslipidémies : Facteurs de risques, traitement et conseil du pharmacien. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Limoges, 2008, 71p.

13 BORG J., REEBER A. Biochimie métabolique. Paris : Ellipses, 2008, 285 p. (les cours du PCEM)

14 BRUE T., CASTINETTI F., GABORIT B. Endocrinologie diabétologie nutrition. Paris : ellipses, 2008, p.273-283 (réussir l'ECN)

15 CAULIN C. Vidal recos. 3^{ème} édition. Issy les moulineau : Vidal SA, 2009, p.509-512

16 CHEVALIER L. Nutrition principes et conseils. 3^{ème} éditions. Issy-les-moulineaux : Elsevier-Masson, 2009, p.153-158 (Abrégés)

17 Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques. 2^{ème} édition. Paris : Masson, 2011, p185-186 (abrégés)

18 Collège des Enseignants de Nutrition. Polycopié national des enseignants. Disponible sur <http://www.fascicules.fr/data/consulter/nutrition-polycopie-dyslipidemies.pdf> (Page consultée le 15 octobre 2011)

19 Comité français de coordination des recherches sur l'athérosclérose et le cholestérol (ARCOL). De l'histoire et de l'évolution de l'alimentation à la diététique. Montrouge : J. Libbey eurotext, 1997, p.97-108

20 Conseil Scientifique Pharmacie du Centre National des Concours d'Internat. Valeurs biologiques usuelles. In : Université Paris-Descartes. Disponible sur [http://www.cnci.parisdescartes.fr/pharmacie/Constantes biologiques adultes 2009.pdf](http://www.cnci.parisdescartes.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf) (Page consultée le 23 octobre 2011)

21 CREFF A.-F. Manuel de diététique. Paris : Masson, 2004, p.44-49

22 DARMON M., DARMON N. L'équilibre nutritionnel. Paris TEC et Doc, 2008, p.275-279

23 DAVID J.-C . Biochimie métabolique. Paris : Lavoisier, 1995 , p.240-241

- 24 DIEUSAERT P. Guide pratique des analyses médicales. 5^{ème} édition. Paris : Maloine, 2010, 1704 p. (Collection Guides pratiques médicaux)
- 25 DOROSZ : Guide pratique des médicaments 2012, Paris : Maloine, 32^{ème} édition
- 26 FIACRE A., PLOUVIER E., VINCENOT A. Les examens de laboratoire. 2^{ème} édition. Paris : Maloine, 2010, p.196-202 (Collection Guide poche)
- 27 FREDOT E. Nutrition du bien-portant. Paris : Tec et doc, 2007, 324 p.
- 28 FREDENRICH A. Dyslipidémie secondaire. Endocrinologie-Nutrition, 2010, 10, 10, p.368
- 29 FRUCHART J.-C. Statines et fibrates : mode d'action moléculaires et importance dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Paris : John Libbey Eurotext, 2001, 106p. (Pathologie Science Formation)
- 30 FRUCHART J.-C., DURIEZ P. Les anticholestérolémiantes, nouvelles approches thérapeutiques. Annales Pharmaceutiques françaises, 2004, 62, 1, p. 3-18.
- 31 GAW A., MURPHY M., J, COWAN R. « et al. » Biochimie clinique. Paris : Elsevier, p. 128-129 (Campus illustré)
- 32 GERALD L., LECERF J.-M. Les Dyslipidémies. Paris : Masson, 2002, 144 p. (consulter prescrire)
- 33 HADDAD V., MAS R. Biochimie clinique. Paris : Vernazobres-Grego, 2011, p.120-121 (pharma-mémo)

34 JACOTOT B., CAMPILLO B. Nutrition humaine. Paris : Masson, 2003, p. 232-236 (Abrégés. Connaissance et pratique)

35 KARIE S., LAUNAY-VACHER V., DERAY G., et al. Prescriptions des statines en cas d'insuffisance rénale. Presse Med, 2006, 35, p. 219-229

36 KUBAB N., HAKAWATI I., ALAJATI-KUBAB S. Guides des examens biologiques. 5^{ème} édition. Rueil-Malmaison : Lamarre, 2009, 695 p. (Les fondamentaux) p.89-100

37 LARROUSSE. Article Larousse néphélimétrie. Disponible sur <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/n%C3%A9ph%C3%A9l%C3%A9m%C3%A9trie/14746> (Page consultée le 10 octobre 2011)

38 MARMOUCH H., BABA A.,_Khoctali I. et al. Corrélation du LDL-Cholestérol avec le syndrome métabolique du diabétique. Diabète et métabolisme, 2010, 36, 1, p.93

39 MEDART J. Manuel pratique de nutrition. Bruxelles : De Boeck, 2005, 278 p.

40 MARSHALL W.- J, BANGERT S.- K. Biochimie médicale. Barcelone : Elsevier, 2005, p. 245-250 (campus référence)

41 Ministère de la santé et des sports. Journal Officiel de la République Française. Disponible sur

http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=dyslipid%C3%A9mie%20journal%20officiel%20nomenclature%20biologie&source=web&cd=2&ved=0CCYQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.biomnis.com%2Fcomponent%2Foption%2Ccom_docman%2Ftask%2Cdoc_download%2Fgid%2C1005%2FItemid

[%2C265%2Flang%2Cfr%2F&ei=Z3nfTqfONoSN4gTv2amSAg&usg=AFQjCNGxYsSQajYSg44OVBD7N6sVlnq3OA&sig2= pj1SrMbzyH Tx97wcplrA&ca d=rja](#) (Page consultée le 13 octobre 2011)

42 PASQUET M.-C. Les dyslipidémies : traitements et conseils du pharmacien. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2000, 135 p.

43 PERLEMUTER G. Endocrinologie, diabétologie, nutrition. Paris : Med-Line : Estem, 2000, p. 348-369 (Collection Med-Line)

44 PERLEMUTER L. PERLEMUTER G. Guide de thérapeutique. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson 2008. P.471-483

45 PERLEMUTER L., SELAM J.-L, COLLIN DE L'HORTET G. Diabète et maladies métaboliques. 4ième édition. Paris : Masson : 2003, p313-316 (abrégés)

46 RUTISHAUER J. Effets pléiotropes des statines. Disponible sur http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_f/2008/2008-10/2008-10-142.PDF (Page consultée le 20 novembre 2011)

47 SAHA S.-A, ARORA R.-R. Hyperlipidemia and cardiovascular disease : do fibrates have a role? Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=fibrate%20saha> (Page consultée le 18 novembre 2011)

48 SHLIENGER J.-L. Nutrition clinique pratique. Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson, 2011, p96-97

49 TALBERT M., WILLOQUET G., GERVAIS R. Le guide pharmaco Clinique. Rueil-Malmaison : Le moniteur des pharmacies – Wolters Kluwer France, 2001, p. 609-622

50 VALENSI P., CHANU.B., NGUYEN M.T. et al. La dyslipidémie athérogène est associée à un risque élevé de sténoses coronaires silencieuses. Diabetes et métabolismes, 2011, 37, 1,1, p.46

51 VAUDOURBOLLE M. Moniteur internat. 3^{ème} édition. Rueil-Malmaison : Wolters-kluwer, 2007, 1116 p. (Le Moniteur internat)

52 Vidal 2011 : Le dictionnaire. 87^{ème} éd. Issy-les Moulineaux : Ed du Vidal, 2011

53 WEIL J. Biochimie générale. 10^{ème} édition. Paris : Dunod, 2005, 726 p. (sciences sup)

ANNEXES

Annexe 1 : principales sources de lipides alimentaires

Annexe 2 : principales source de cholestérol alimentaire

Annexe 3 : aliments conseillés et déconseillés dans un régime apportant 20 g ou moins de lipides de constitution

Annexe 4 : famille des acides gras et leurs principales sources alimentaires

Annexe 5 : menus types pour 7 jours des dyslipidémies à sérum clair

Annexe 6 : menus type de régime des dyslipidémies à sérum opalescent

Annexe 7 : menus type pour une semaine de régime des dyslipoprotéïnémies à sérum lactescent IIa, IIb voire III.

Annexe 8 : fréquences de consommation recommandées selon les groupes d'aliments

Annexe 1 : Principales sources de lipides alimentaires (11)

Aliments	Quantité de lipides (g/100 g)
Huile	100
Graisse d'oie/de canard	100
Suif/saindoux	100
Beurre/margarine	82
Mayonnaise	80
Vinaigrette	70
Pâtes à tartiner	70
Margarines allégées	60
Graines oléagineuses	55
Beurre allégé	41
Mayonnaise allégée	40
Crème fraîche	35
Vinaigrette allégée	35
Charcuteries grasses	30

Aliments	Quantité de lipides (g/100 g)
Chocolat	30
Fromages affinés	22
Viennoiseries	20
Pâtisseries	10-40
Biscuits	5-40
Glaces et crèmes glacées	5-15
Viandes grasses	≥ 15
Crème fraîche allégée	15
Poissons gras	10-15
Œufs	10,5
Viandes (moyenne)	10
Fromages frais 40 %	8
Volailles	5
Poissons demi-gras	5
Viandes maigres	≤ 5
Poissons maigres	< 3
Lait entier	3,5
Fromages frais 20 %	3,5
Laitages ½ écrémés (moyenne)	2
Lait demi-écrémé	1,5

Annexe 2 : Principales sources de cholestérol alimentaire (11)

Aliments	Teneur en cholestérol (mg/100 g)
Cervelle	2 500
Œufs	400
Abats	400
Foie gras	380
Beurre	250
Crème fraîche	110
Crustacés et coquillages	100
Charcuteries	100
Fromages	80
Viandes	70
Poissons	50
Fromages frais 40 %	50

Annexe 3 : Aliments conseillés et déconseillés dans un régime apportant 20 g ou moins de lipides de constitution (27)

Aliments	Conseillés	Déconseillés
Œufs	Blanc d'œuf	Œuf entier, jaune, poudre d'œuf, mayonnaise
Céréales	Riz, pâtes, semoule, tapioca, farine, féculé, maïzena, pain blanc, complet, au son, pain azyme. Céréales de petit déjeuner apportant moins de 3 g de lipides par 100 g	Pâtes aux œufs, raviolis, cannellonis, tortellinis, gnocchis, pain de mie, brioché, viennois, biscottes, triscottes, pâtisserie, croissants, biscuits à apéritif
Légumes	Pommes de terre Tous les légumes verts, potage maison, légumes secs	Chips, frites, pommes dauphines, surgelées, avocat, potages en sachet, en boîte et surgelés Graines de soja
Fruits	Tous (raisin sans pépins)	Fruits oléagineux : amande, noix, noisette, pignon, cacahuète, pistache, noix de cajou, du Brésil, de coco Olive Raisins, abricots, pruneaux secs, etc.
Corps gras	Huile de paraffine ordinaire ou aromatisée	Beurre, crème fraîche, toutes les margarines Toutes les huiles végétales : arachide, olive, maïs, tournesol, soja, colza, palme, pépins de raisins Saindoux, suif, graisse d'oie et de canard, huile de foie de morue, sauces
Sucre et produits sucrés	Sucre Miel, confiture, gelée, pâtes de fruits, bonbons acidulés ou fourrés aux fruits Marrons glacés Entremets au lait écrémé sans œufs à base de céréales : riz, semoule, farine instantanée parfumée garantie sans œuf... Sorbet maison à la pulpe de fruit + sirop de sucre, meringue maison	Cacao, poudre chocolatée pour petit déjeuner, chocolat, caramel. Bonbons autres que ceux autorisés Entremets, pâtisseries, glaces, biscuits secs contenant œufs, beurre, huile, crème, lait entier ou demi-écrémé, etc., poudre d'amande, chocolat, etc. Sorbets de commerce
Boissons	Eau, soda, sirop de fruit, jus de fruits et de légumes, bouillon de légumes et de viande dégraissée Boissons alcoolisées, café, thé, chicorée, infusion Lait écrémé	Lait entier, demi-écrémé, bouillon gras de viande Cocktails à base de jaune d'œufs : portoflip, etc. Lait de poule
Divers	Aromates, épices, cornichons, tomate au naturel, en conserves, sauce tomate maison, concentré de tomate Béchamel « diététique »	Sauce du commerce, sauce tomate cuisinée du commerce Bouillon <i>Kub</i> , <i>Maggi</i> , fritures, sauces, ragoûts

Annexe 4 : Famille des acides gras et leurs principales sources alimentaires (20)

Acides gras				
	Saturés	Mono-insaturés	Poly-insaturés	
Consommation recommandée (% de la ration lipidique quotidienne)	Inférieur à 25 %	60 %	15 %	
Huile végétale	<ul style="list-style-type: none"> - Palme - Coprah 	<ul style="list-style-type: none"> - Olive - Colza - Arachide 	<ul style="list-style-type: none"> Acide gras Omega 6 - Tournesol - Pépin de raisin - Maïs - Soja - Noix 	<ul style="list-style-type: none"> Acide gras Omega 3 - Colza - Soja - Noix
Autres aliments	<ul style="list-style-type: none"> - Charcuteries (saucisson...) - Viandes (côte, entrecôte...) - Beurre, crème fraîche - Fromage gras - Biscuits, pâtisserie, viennoiseries - Nombreuses préparations de plats prêts à consommer - Végétaline® 	<ul style="list-style-type: none"> - Olive - Avocat - Cacahuète - Noisette - Foie gras (associé à des acides gras saturés) 	<ul style="list-style-type: none"> - Amande - Noix - Germe de blé 	<ul style="list-style-type: none"> - Poissons gras (sardine, maquereau, thon, saumon) - Noix - Germe de blé
Principaux acides gras	<ul style="list-style-type: none"> - Acide laurique - Acide myristique - Acide palmitique - Acide stéarique 	Acide oléique	<ul style="list-style-type: none"> Acide gras $\Omega 6$: - Acide linoléique (AGE)* - Acide γ-linoléique - Acide arachidonique 	<ul style="list-style-type: none"> Acide gras $\Omega 3$: - Acide α-linoléique (AGE)* - EPA : acide eicosapentaénoïque - (DHA) : acide docosahexaénoïque

Annexe 5 : Menus types pour 7 jours des dyslipidémies à sérum clair (18)

	<i>Lundi</i>	<i>Mardi</i>	<i>Mercredi</i>	<i>Jeudi</i>	<i>Vendredi</i>	<i>Samedi</i>	<i>Dimanche</i>
Petit déjeuner	lait à 0 % MG chaud ou froid, nature ou aromatisé (thé, café, chicorée) si toléré avec 5 g de sucre (1 morceau) + pain : 50 g + margarine						
10 h	1/2 pamplemousse 1 yoghourt sans sucre	1 pomme 1 yoghourt sans sucre	1 poire cuite sans sucre 1 yoghourt sans sucre	1 banane 1 yoghourt sans sucre	1 orange 1 yoghourt sans sucre	reste salade fruits frais 1 yoghourt sans sucre	ananas frais 1 yoghourt sans sucre
Déjeuner	radis steack haché de cheval épinards et riz fromage blanc vanillé pain 1/2 verre de vin	chou-rouge brochette de veau tomates au four + semoule au curry fromage blanc au zeste de citron pain 1/2 verre de vin	tomates lapin à la moutarde jardinière de légumes fromage blanc au caramel liquide (1 c à c) pain 1/2 verre de vin	concombre truite au grill ratatouille et riz fromage blanc nature pain 1/2 verre de vin	carottes râpées pintade rôtie haricots verts et pommes de terre sautées fromage blanc vanillé pain 1/2 verre de vin	endives en salade filets de merlan en papillote pommes de terre en robe des champs fromage blanc pain 1/2 verre de vin	pousses de soja rosbeef choux de Bruxelles et purée fromage blanc au zeste d'orange pain 1/2 verre de vin
Goûter	pain Thé + 1 sucre	pain + infusion sucrée	pain + café sucré	pain + 1/2 sel thé sucré	pain + infusion sucrée	pain + café sucré	pain + thé sucré
Dîner	betteraves en salade rôti de porc bien dégraissé purée yoghourt poire pain 1/2 verre de vin	potage à la tomate dorade au four pommes de terre à l'anglaise lait gélifié au cacao dégraissé (10 g) orange pain 1/2 verre de vin	poireaux vinaigrette steack grillé pâtes yoghourt brugnon pain 1/2 verre de vin	ratatouille froide en salade jambon bien dégraissé lentilles lait gélifié à la chicorée liquide (10 g) pomme pain 1/2 verre de vin	haricots verts et tomates en salade sardines fraîches grillées coquillettes yoghourt salade de fruits frais sans sucre pain 1/2 verre de vin	potage poireaux pommes de terre escalope de veau purée Crécy crème à la maizéna 1/2 pamplemousse pain 1/2 verre de vin	rosbeef froid + cornichons salade composée (riz, tomates, poivrons, haricots verts) yoghourt mangue pain 1/2 verre de vin

Annexe 6 : Menus type de régime des dyslipidémies à sérum opalescent (18)

MENUS TYPES POUR UNE SEMAINE DE RÉGIME DES DYSLIPOPROTÉINÉMIES À SÉRUM OPALESCENT :							
	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
Petit déjeuner	café ou thé ou chicorée — lait écrémé : 1 bol — pain : 100 g — margarine spéciale : 20 g.						
10 h	1 yoghourt sans sucre 1 orange	1 yoghourt sans sucre 1 pomme	1 yoghourt sans sucre 1 pêche	1 yoghourt sans sucre 1/2 pamplemousse	1 yoghourt sans sucre 1 poire	1 yoghourt sans sucre 1 banane	1 yoghourt sans sucre prunes
Déjeuner	fenouil cru râpé rôti de veau salade cuite et petits pois fromage blanc au curry pain	champignons vinaigrette rumsteack salsifis fromage blanc au zeste d'orange	laitue + 1/2 œuf dur maquereau à la moutarde haricots verts pommes de terre fromage blanc à la vanille pain	chou-fleur cru râpé pot-au-feu maigre carottes/navets pommes de terre fromage blanc à la ciboulette et au paprika pain	radis aubergine farcie à la viande maigre semoule fromage blanc nature pain	céleri en branches blanquette de lapin courgettes et riz fromage blanc au jus de citron pain	betteraves/ mâche/noix (1-2) filets de sole pochés oseille/pommes de terre à l'anglaise fromage blanc aux herbes pain
Goûter	pain + café sans sucre	pain + thé sans sucre	pain + 1/2 sel infusion sans sucre	pain + café sans sucre	pain + infusion sans sucre	pain + thé sans sucre	pain + café sans sucre
Dîner	potage tous légumes veau froid taboulé yoghourt sans sucre pain	scarole endive braisée dorade au four purée yoghourt sans sucre pain	artichaut vinaigrette escalope de dinde au cumin spaghettis lait gélifié à la fleur d'oranger pain	poireaux vinaigrette salade de bœuf froid au riz semoule au lait écrémé (1/2 œuf) pain	salade de poivrons steack haché pâtes aux épinards yoghourt sans sucre pain	tomates et laitue raie aux câpres pommes de terre à l'anglaise lait gélifié à la cannelle pain	asperges vinaigrette pain de viandes maigres riz aux champignons crème pâtissière (1 œuf) à la vanille pain

Annexe 7 : menus type pour une semaine de régime des dyslipoprotéinémies à sérum lactescent (18)

MENUS TYPES POUR UNE SEMAINE DE RÉGIME DES DYSLIPOPROTÉINÉMIES À SÉRUM LACTESCENT							
	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
Petit Déjeuner	café ou thé ou chicorée sans sucre 1 bol de lait écrémé ou 2 yoghourts à 0 % MG sans sucre 100 g de pain + 10 g de beurre 100 g de fromage blanc à 0 % MG sans sucre (peuvent être servis à 10 h)						
Déjeuner	champignons crus en salade escalope de veau grillée endives à l'ail pommes vapeur tapioca au lait écrémé pain	carottes râpées steack haché de cheval haricots verts riz au safran yoghourt 0 % pain	scarole lapin rôti ratatouille coquillettes lait gélifié au café pain	concombres au citron dorade au four tomates provençales riz sauvage yoghourt 0 % pain	pousses de soja poulet rôti maïs et salade cuite riz au lait écrémé pain	cœurs de palmiers rougets grillés coquillettes salsifis yoghourt 0 % pain	mâche et betteraves turbot aux blancs de poireaux pommes de terre en papillote semoule au lait écrémé pain
10 h	yoghourt 0 % pain banane	1 verre de lait écrémé 3 biscottes orange	yoghourt 0 % 1 pomme cuite pain	1 verre de lait écrémé mixé avec 1 pêche 3 biscottes	yoghourt 0 % pain prunes	1 verre de lait écrémé mixé avec 1 poire 3 biscottes	1 verre de lait écrémé mixé avec ananas frais pain
Dîner	velouté aux champignons merlan poché carottes vapeur persillées fromage blanc aux fines herbes pain	potage jardinière escalope de dinde purée de céleri fromage blanc vanillé pain	ratatouille froide filets de cabillaud grillés épinards (pommes de terre + céleri) fromage blanc nature pain	potage à la tomate brochette de veau aux poivrons champignons sautés (poêle Téfal) fromage blanc au paprika et au persil pain	crème de laitue poulet froid/ cornichons chou-fleur vinaigrette fromage blanc aux zestes d'agrumes pain	potage au potiron rôti de poulain courgettes fromage blanc à la cannelle pain	potage poireaux/ pommes de terre pigeon rôti choux de Bruxelles fromage blanc nature pain

Annexes 8 : fréquences de consommation recommandées selon les groupes d'aliments (11)

Aliments	Fréquence recommandée	Remarques
Lait et produits laitiers	3 à 4 fois minimum par jour dont une fois maximum du fromage	Le fromage est limité en raison de sa richesse en AGS et en sel. Privilégier les fromages les plus riches en calcium. Limiter les desserts lactés frais à deux fois par semaine maximum.
Viandes, poissons, œufs dont :	1 fois minimum par jour	
Produits de la pêche	2 à 3 fois minimum par semaine dont une fois minimum un poisson gras	Les produits de la pêche sont peu riches en lipides et les poissons gras sources d'acides gras $\omega 3$
Charcuteries	1 fois maximum par semaine	De par leur richesse en lipides cachés, en AGS et en sel
Œufs	4 à 6 maximum par semaine	De par leur richesse en cholestérol
Pain et dérivés	À tous les repas (en quantité contrôlée en fonction de chaque AET)	Ils constituent la base de l'alimentation. Varier les sources.
Féculents (pâtes, semoule, riz, pommes de terre, maïs, fruits amylicés...)	Une fois minimum par jour	Privilégier les céréales non blutées. Limiter les aliments de cette catégorie gras et sucrés (pâtisseries, viennoiseries, de nombreux biscuits...)
Légumes	400 g minimum par jour	Consommer une crudité (légume ou fruit cru) au déjeuner et au dîner.
Fruits	2 portions (300 g) minimum par jour	Consommer un végétal riche en vitamine C par jour (kiwi, agrumes, fraise, chou...)

Aliments	Fréquence recommandée	Remarques
Matières grasses	En fonction de l'AET (quantités contrôlées)	De préférence crues. Privilégier les matières grasses végétales. Varier les sources.
Boissons	Eau à volonté au cours et en dehors des repas	Limiter fortement les boissons sucrées et alcoolisées.
Produits sucrés	En limiter la consommation : ils ne doivent pas représenter plus de 10 % de l'AET	Ce sont des « calories vides » consommés uniquement pour le plaisir

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : structure d'une lipoprotéine

Figure 2 : Formule des triglycérides

Figure 3 : formule du cholestérol

Figure 4 : propriété physico-chimique et composition des principales lipoprotéines

Figure 5 : métabolisme des lipoprotéines

Figure 6 : Les réactions enzymatiques de dosage du cholestérol

Figure 7 : aspect du sérum et caractéristiques des dyslipidémies

Figure 8 : Arc cornéen

Figure 9 : xanthelasma

Figure 10 : xanthomes tendineux

Figure 11 : xanthomes tubéreux

Figure 12 : présentation de cholestscreen

Figure 13 : Formule des différents acides gras

Figure 14 : Influence des acides gras sur les concentrations sanguines en cholestérol (HDL, LDL), triglycérides et agrégabilité plaquettaire

LISTE DE TABLEAU

Tableau 1 : présentation des valeurs normales des apolipoprotéines chez l'homme et la femme

LISTE DES ABREVIATIONS

ACAT : acylCoenzyme A-cholestérol-acyltransférase

AE : apport énergétique

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire aux aliments

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ANC : Apport nutritionnel conseillé

Apo A : Apolipoprotéine A

Apo B : Apolipoprotéine B

Apo C : Apolipoprotéine C

Apo E : Apolipoprotéine E

CETP : cholesterol ester transfer protein

cm : centimètre

CPK : Créatinine phosphokinase

EAL : exploration d' une anomalie lipidique

ECG : électrocardiogramme

EPA : acide eicosapentaénoïque

DHA : acide docosahexaénoïque

g/L : gramme par litre

h : heure

HMG-CoA : beta hydroxy-béta-méthylglutaryl

g : grammes

HDL : (high density lipoproteins) lipoprotéines de haute densité

IDL : intermediate density lipoproteins (lipoprotéines de densité intermédiaire)

INR : international normalized ratio

K : potassium

LCAT : lécithincholestérol-acyltransférase

LDL : low density lipoproteins (lipoprotéines de densité intermédiaire)

Lp (a) : Lipoprotéine (a)

LPL : lipoprotéine lipase

Lp X : lipid peroxyd

mg/j : milligrammes par jour

mmHg : millimètre de mercure

mmol/L : millimol par litre

Na : sodium

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

Nm : nanomètre

PPAR : Peroxisome proliferator-activated receptor

SFBC : Société française de biologie clinique

TG : les triglycérides

TNF : tumor necrosis factor alpha

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

U : unité internationale

VLDL : very low density lipoproteins (lipoprotéines de très basses densité)

°C : degrés Celsius

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, 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 les actes criminels.

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

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