

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe Maupas »

ANNEE : 2022

N°92

THÈSE D'EXERCICE
Pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Audrey RENIER

Née le 22 janvier 1997 à Blois (41)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : MERCREDI 7 DECEMBRE 2022

**ATHÉROSCLEROSE : THÉRAPEUTIQUE PAR LES STATINES ET
PRÉVENTION DES COMPLICATIONS VIA UNE APPROCHE
ALIMENTAIRE ANTI-INFLAMMATOIRE**

JURY

Président du jury :

DIMIER-POISSON Isabelle Enseignant Chercheur Faculté de Pharmacie de Tours

Directeur de thèse :

DUMAS Jean-François Enseignant Chercheur Faculté de Pharmacie de Tours

Membres :

DESNOUS Chloé Pharmacien d'officine Sully-sur-Loire

PALACZ Virginie Pharmacien d'officine à Huisseau-sur-Cosson

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & �PID�MILOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS  MERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	G��lle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

Mise à jour du 01/09/2022

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIostatistiques et Santé Publique
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : le 07/12/2022

L'étudiant

Audrey Renier

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS :

Je souhaite tout d'abord remercier tous les professeurs et le corps enseignant de la faculté de Tours, en particulier Mr Jean-François DUMAS qui a gentiment accepté d'être mon directeur de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité à chaque sollicitation, de votre honnêteté et de votre patience pour ces longs mois de travail.

Mes remerciements s'adressent aussi à Mme DIMIER-POISSON Isabelle, qui a gentiment accepté d'être la présidente de mon jury.

Je remercie Virginie PALACZ, pharmacienne d'officine, qui m'a montré un exemple de pharmacienne rigoureuse et responsable dans son métier. Tu m'as transmis, avec toute l'équipe de la Pharmacie de la Quinière, une envie d'apprendre et de transmettre la passion pour notre beau métier. Merci de m'avoir accueilli durant tous ces stages et mois d'été avec vous, de m'avoir fait découvrir la grande diversité du métier de pharmacien. Ces stages et ces mois d'été passés chez vous auront été un réel plaisir, allier rigueur, organisation et bonne ambiance au travail avec toujours une petite gourmandise en cas de besoin !

Merci également à tous les autres pharmaciens d'officine qui m'ont permis de travailler durant les étés et durant les stages, toutes les expériences étaient différentes et enrichissantes. Cela m'a réellement aidé à connaître mes goûts et mes préférences dans mon travail au quotidien à l'officine.

Je tiens à remercier Chloé DESNOUS, une amie hors pair qui a toujours été là en cas de besoin. Même si je ne suis pas l'amie parfaite, tu as su m'apprécier pour ce que je suis. Merci pour tes nombreuses petites attentions, pour tes cadeaux adorables et tous ces petits moments passés ensemble. Merci pour tout.

Je remercie également mes amis de la fac, avec qui j'ai passé d'excellents moments et de nombreuses heures sur les bancs de la fac. Les cafés noisette ont souvent sauvé nos pauses.

Je remercie Emma, ma meilleure amie d'enfance, qui malgré la distance, a toujours été là pour moi.

Je dédie cette thèse,

A Flavien GENDRIER, compagnon de tous les jours, qui m'a toujours soutenu et motivé dans les meilleurs moments comme dans les plus difficiles. Merci à toi qui m'a appris au fil du temps à moins et mieux travailler et je t'en suis reconnaissante. Tu as toujours su trouver les mots pour me motiver lorsque le moral n'y était pas, un soutien sans faille dans toutes mes études dont je te serai toujours reconnaissante. Merci à toutes les vaisselles faites en PACES lorsque je n'avais pas le temps de les faire...

A mes parents, Serge et Laurence RENIER, dont je n'oublierai pas les sacrifices qu'ils ont fait pour que je réussisse mes études. Grâce à leur soutien inconditionnel et leur disponibilité permanente en cas de besoin, ils ont pu me donner les moyens de me dépasser et de réussir ces longues années, non pas sans peine mais avec persévérance et régularité. De nombreuses vacances vous attendent chez nous à Nîmes désormais et c'est entièrement mérité !

A ma sœur, Nadine BOSSON et mon beau-frère Anthony BOSSON, que je remercie profondément. Merci Nadine de m'avoir inspirée à l'idée d'être pharmacienne au lycée, ça porte ses fruits ! Je te remercie pour ce soutien incroyable et cet exemple de détermination dont vous faites preuve avec Anthony, un modèle à suivre. Merci pour ton empathie à chaque moment que j'en avais besoin, à la douceur de tes paroles pour m'apaiser. Vous avez toujours cru en ce que j'allais devenir, même avant que j'y crois moi-même. Merci aux loulous de me rendre toujours le sourire.

A Nadine et Éric GENDRIER, qui m'ont toujours soutenu tout au long de mes études. Vous avez toujours cru en moi et en mes capacités et je vous en suis très reconnaissante.

A Ludivine GENDRIER et son compagnon Romain Dole. Vous êtes pour moi une source d'inspiration. Merci pour ce soutien dont je n'ai jamais douté.

Merci à toute ma famille, qui de loin ou de près ont enrichis ma vie depuis toujours et qui font de moi la femme que je suis aujourd'hui.

Merci à toutes les personnes qui m'ont supporté durant ces années lorsque je leur parlais de nutrition, de santé et de sport à longueur de journée... et oui ces sujets me passionnent tant et c'est grâce à cela que j'ai décidé de traiter le sujet de l'athérosclérose, qui nous concerne tous.

Ce travail signe la fin de ces longues années d'études, aussi difficiles qu'enrichissantes et passionnantes, dont je suis fière aujourd'hui de vous présenter le récit.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS	11
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX	15
INTRODUCTION	16
CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS.....	17
1. LES ARTÈRES.....	17
1.1. Introduction.....	17
1.2. Anatomie des artères.....	17
1.2.1. L'intima.....	17
1.2.2. La média	18
1.2.3. L'adventice	19
2. L'ATHEROSCLEROSE	19
2.1. Définition de l'athérosclérose	19
2.2. Métabolisme des lipides.....	20
2.2.1. Métabolisme du cholestérol.....	20
2.2.1.1. Synthèse du cholestérol.....	21
2.2.1.2. Rôles physiologiques du cholestérol.....	22
2.2.1.2.1. Stabilisation des membranes cellulaires : intégration dans la bicouche lipidique permettant une cohésion (résistance et perméabilité membranaire)	22
2.2.1.2.2. Synthèse des hormones stéroïdiennes	23
2.2.1.2.3. Synthèse des acides biliaires : digestion des lipides et absorption des vitamines liposolubles	23
2.2.1.2.4. Synthèse de la gaine de myéline des neurones.....	24
2.2.1.3. Régulation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl—coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase)	24
2.2.1.4. L'élimination du cholestérol	25
2.2.2. Métabolisme des lipoprotéines.....	26
2.2.2.1. Généralités.....	26
2.2.2.2. Les différentes lipoprotéines	28
2.2.2.2.1. Les chylomicrons : la voie exogène	28
2.2.2.2.2. Les VLDL (very low density lipoprotein)	29
2.2.2.2.3. Les LDL (Low Density Protein)	30
2.2.2.2.4. Les HDL (High Density Lipoprotein)	31
2.2.2.2.5. La lipoprotéine (a) (Lp(a)).....	32
2.2.2.3. Résumé du métabolisme des lipides	33
Voici le schéma résumant le métabolisme des différentes lipoprotéines (figure 12).	33
2.3. Athérogénèse	33
2.3.1. Principales étapes à l'origine de la formation des plaques	33
2.3.1.1. La pénétration des lipoprotéines dans le sous-endothélium	33
2.3.1.1.1. Oxydation des LDL dans le sous-endothélium.....	34
2.3.1.1.2. Sécrétion de molécules inflammatoires	35
2.3.1.1.3. Migration et prolifération des CML (cellules musculaires lisses)	36
2.3.1.1.4. Stabilisation et déstabilisation de la plaque d'athérosclérose	36
2.3.2. Les différents stades du processus d'athérosclérose.....	37
2.3.2.1. Du stade I à II	37
2.3.2.2. Du stade III au stade IV	38
2.3.2.3. Le stade V.....	38
2.3.2.4. Stade VI ou plus	39
2.3.3. Les mécanismes inflammatoires	40
3. COMPLICATIONS DE L'ATHEROSCLEROSE.....	41
3.1. La sténose artérielle	41
3.1.1. Généralités	41
3.1.2. Pathologies associées	41
3.2. La rupture de la plaque athéromateuse.....	42
3.2.1. Généralités	42
3.2.2. Pathologies associées	42

3.2.2.1.	L'AVC ischémique.....	42
3.2.2.2.	L'infarctus du myocarde	43
3.2.2.3.	L'embolie pulmonaire.....	43
3.3.	<i>L'anévrisme</i>	44
3.3.1.	Généralités	44
3.3.2.	Pathologies associées.....	44
CHAPITRE II : TRAITEMENT PAR LES STATINES		44
1.	LES STATINES	44
1.1.	<i>Histoire des statines</i>	44
1.2.	<i>Mécanisme d'action des statines</i>	46
1.3.	<i>Pharmacocinétique</i>	47
1.4.	<i>Contre-indications des statines</i>	48
1.5.	<i>Interactions médicamenteuses</i>	48
1.6.	<i>Les différentes statines commercialisées en France.....</i>	49
1.6.1.	La simvastatine.....	49
1.6.2.	La pravastatine	50
1.6.3.	L'atorvastatine.....	50
1.6.4.	La rosuvastatine	51
1.6.5.	La fluvastatine	51
2.	INTERET DES STATINES DANS LE TRAITEMENT DE L'ATHEROSCLEROSE	52
2.1.	<i>Stratégie thérapeutique</i>	52
2.1.1.	Estimation du risque cardiovasculaire (RCV).....	52
2.1.1.1.	Le modèle SCORE.....	53
2.1.1.2.	Le modèle de Framingham	54
2.1.2.	Prescription d'une statine en prévention primaire	55
2.1.3.	Prescription d'une statine en prévention secondaire	57
2.2.	<i>Efficience et efficacité des statines : critères de choix.....</i>	58
3.	EFFETS INDESIRABLES DES STATINES ET CONTROVERSE.....	59
3.1.	<i>Controverse et polémiques.....</i>	59
3.2.	<i>Effets indésirables et effets pléiotropes</i>	62
3.2.1.	Effets indésirables	63
3.2.1.1.	Effets musculaires	63
3.2.1.2.	Effets hépatiques	64
3.2.1.3.	Effets diabétogènes	65
3.2.1.4.	Autres effets indésirables	65
3.2.2.	Effets pléiotropes	65
3.2.2.1.	Effets anti-inflammatoires et antioxydants	65
3.2.2.2.	Effets sur la fonction endothéliale	66
3.2.2.3.	Effets sur la stabilisation de plaque d'athérosclérose	67
3.2.2.4.	Effet sur la thrombose et la fibrinolyse.....	67
3.3.	<i>Coenzyme Q10 et statine</i>	67
3.4.	<i>Discussion.....</i>	68
CHAPITRE III : PREVENTION DES COMPLICATIONS VIA UNE APPROCHE ALIMENTAIRE ANTI-INFLAMMATOIRE		69
1.	MODE DE VIE OCCIDENTAL ET FACTEURS DE RISQUES DE L'ATHEROSCLEROSE	69
1.1.	<i>Mode de vie occidental</i>	69
1.2.	<i>Les différents facteurs de risques d'athérosclérose</i>	70
1.2.1.	Les facteurs de risques modifiables	70
1.2.1.1.	Surpoids et obésité	70
1.2.1.2.	Sédentarité	71
1.2.1.3.	Tabagisme.....	71
1.2.1.4.	Hypertension artérielle (HTA).....	73
1.2.1.5.	Le diabète	74
1.2.1.6.	Dyslipidémies.....	75
1.2.2.	Les facteurs de risques non modifiables	76
1.2.2.1.	L'âge.....	76
1.2.2.2.	Le sexe	76

1.2.2.3.	L'hérédité.....	76
1.2.3.	Conclusion	76
1.3.	Rappels des règles hygiéno-diététiques	76
1.3.1.	Rééquilibrage alimentaire	77
1.3.2.	Arrêt du tabac	78
1.3.3.	Diminution de la consommation d'alcool	78
1.3.4.	Pratique d'une activité physique régulière	79
2.	NUTRITION ANTI-INFLAMMATOIRE	79
2.1.	<i>Les grands principes de la nutrition anti-inflammatoire</i>	<i>79</i>
2.1.1.	Principes de l'alimentation anti-inflammatoire.....	79
2.1.2.	Les bénéfices de l'alimentation anti-inflammatoire.....	80
2.1.3.	Les molécules alimentaires anti-inflammatoires.....	80
2.1.4.	Les molécules alimentaires pro-inflammatoires	80
2.2.	<i>Molécules antioxydantes / anti-radicalaires.....</i>	<i>82</i>
2.2.1.	La vitamine A et les caroténoïdes.....	83
2.2.2.	Les minéraux : zinc, cuivre et sélénium.....	84
2.2.3.	Le couple vitamine C/ vitamine E	85
2.2.4.	Coenzyme Q10	86
2.2.5.	Polyphénols.....	87
2.2.5.1.	Polyphénols flavonoïdes	88
2.2.5.1.1.	Les polyphénols flavonoïdes	89
2.2.5.1.2.	Les anthocyanes	90
2.2.5.1.3.	Les tanins.....	90
2.2.5.2.	Polyphénols non-flavonoïdes.....	90
2.2.5.2.1.	Les stilbènes	90
2.2.6.	Le sulforaphane	91
2.3.	<i>Les molécules antiinflammatoires.....</i>	<i>91</i>
2.3.1.	Acide gras mono- insaturés et polyinsaturés	91
2.3.1.1.	Acides gras polyinsaturés oméga-3	91
2.3.1.2.	Acides gras polyinsaturés omega-6	93
2.3.1.3.	Acides gras mono-insaturés ou oméga 9.....	94
2.3.2.	Curcumine	95
2.3.3.	L'oléocanthal	96
2.3.4.	La vitamine D.....	97
2.4.	<i>Les hypoglycémiants/ hypolipidémiants</i>	<i>99</i>
2.4.1.	Les fibres solubles	99
2.4.2.	Les fibres insolubles	99
2.4.3.	Les phytostérols	100
3.	LE REGIME MEDITERRANEEN EN PRATIQUE	101
3.1.	<i>Apports suffisants en fibres : fruits et légumes à volonté</i>	<i>101</i>
3.2.	<i>Apports en lipides équilibrés et non transformés.....</i>	<i>102</i>
3.3.	<i>Apports en protéines : davantage d'origine végétale</i>	<i>102</i>
3.4.	<i>Diversité des micronutriments</i>	<i>102</i>
3.5.	<i>Exemples de menus anti-inflammatoire types</i>	<i>103</i>
CHAPITRE IV : STATINE VS ALIMENTATION Saine ET ANTI-INFLAMMATOIRE.....		107
1.	LES STATINES : UN TRAITEMENT HYPOLIPÉMIANT CIBLÉ	107
1.1.	<i>La prescription de la statine</i>	<i>107</i>
1.2.	<i>Remise en question de l'implication des patients dans leur traitement.....</i>	<i>108</i>
1.2.1.	Observance du traitement par statine	108
1.2.2.	Implication du patient dans sa prévention cardio-vasculaire	110
1.3.	<i>Avantages / Inconvénients d'un traitement par statine</i>	<i>111</i>
1.4.	<i>Rôle du pharmacien dans la délivrance d'une statine à l'officine</i>	<i>112</i>
1.4.1.	Première délivrance	112
1.4.2.	Suivi du traitement	112
1.5.	<i>Réalité économique.....</i>	<i>112</i>
2.	ALIMENTATION ANTI-INFLAMMATOIRE : LE B.A-B.A DE LA PREVENTION SANTE	113
2.1.	<i>Limites de la supplémentation en antioxydants.....</i>	<i>113</i>
2.2.	<i>Avantages/inconvénients d'une alimentation saine</i>	<i>113</i>

2.3.	<i>Association d'un traitement par statine et application d'un régime méditerranéen</i>	<i>114</i>
2.4.	<i>Rôle du pharmacien concernant les conseils d'une alimentation anti-inflammatoire</i>	<i>115</i>
3.	COMPARAISON : STATINES VS ALIMENTATION ANTI-INFLAMMATOIRE	116
	CONCLUSION GÉNÉRALE.....	117
	ANNEXES.....	119
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	123

LISTE DES ABREVIATIONS

4-HNA :	4-hydroxynonéal
ACAT :	Acyl-coenzyme A-cholesterol acyl-transferase
AGPI :	Acide Gras Poly-Insaturés
AINS :	Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
AIT :	Accident Ischémique Transitoire
ALA :	Acide alpha-linolénique
ALDH :	Aldéhyde déshydrogénase
AOMI :	Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs
Apo A :	Apoprotéine A
Apo B :	Apoprotéine B
ASMR :	Amélioration du Service Médical Rendu
ATP :	Adénosine Triphosphate
AVC :	Accident Cardio-Vasculaire
CETP :	Cholesterylester transfer protein
CML :	Cellule Musculaire Lisse
COX :	Cyclo-oxygénase
CPK :	Créatine Phosphokinase
CRP :	Protéine C-reactive
CYP :	Cytochrome
DHA :	Acide docosahexaénoïque
DHEA :	Déhydroépiandrostérone
EPA :	Acide eicosapentaénoïque
ER :	Equivalent Retinol
FABPpm :	Plasma Membran Fatty Acid binding protein
FATP :	Fatty Acid Transfer Protein
GLA :	Acide gamma-linolénique
GPCR :	Récepteur couplé aux protéines G
GPX :	Glutathion peroxydase
HAS :	Haute Autorité de Santé
HDL :	High Density Lipoprotein
HMG-CoA :	3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A
HTA :	HyperTension Artérielle
ICAM-1 :	Intercellular adhesion molecule 1
IDM :	Infarctus du myocarde
IEC :	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IIA :	Indice Inflammatoire Alimentaire
IL :	InterLeukine
IMC :	Indice de masse corporelle
INCa :	Institut National du Cancer
IPP :	Inhibiteur de la Pompe à Protons
LCAT :	Lécithine-cholestérol Acyl Tranferase
LDL :	Low density Lipoprotein
LDL-R :	Récepteur aux LDL

LRP :	LDL-receptor Related protein
M-CSF :	Macrophage Colony-Stimulating Factor
MAPA :	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
MDA :	Malondialdéhyde
MEC :	Matrice Extra-cellulaire
MTP :	Microsomal Triglyceride Transfer protein
NCP1L1 :	Nieman Pick disease C1 like 1
NO :	Monoxyde d'azote
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ONAPS :	Organisation Nationale de l'Activité Physique et de la Sédentarité
PAF-AH :	Platelet Activator Factor
PAMP :	Pathogen Associated Molecular Pattern
PCSK9 :	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PKC :	Protéine Kinase C
PLFSS :	Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
PRR :	Pattern Recognition Receptor
RLO :	Radicaux Libres de l'Oxygène
RNP :	Ribonucléoprotéine
SCAP :	Protéine Activant le Clivage des SREBP
SMR :	Service Médical Rendu
SOD :	Super Oxyde Dismutase
SRE :	Sterol Reponse Element
SREBP :	Protéines de liaisons aux éléments de réponses aux stérols
TICE :	Excretion Trans-Instestinale de Cholesterol
TLR :	Toll Like-Receptor
VEGF :	Vascular Endothelial Growth Factor
VCAM-1 :	Vascular cell adhesion molecule 1
VLDL :	Very Low Density Lipoprotein

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Stimuli de la production de NO et d'endothéline par la cellule endothéliale (2).....	18
Figure 2 : Coupe transversale d'une artère.(1)	19
Figure 3: Schéma d'une artère athérosclérosée VS une artère saine(6).....	20
Figure 4: Molécule de cholestérol libre (8)	21
Figure 5 : Molécule de cholestérol estérifié (9)	21
Figure 6: Schéma général de la synthèse du cholestérol (10).....	22
Figure 7 : Régulation à court terme de l'HMG CoA réductase	24
Figure 8 : Régulation à long terme de la biosynthèse de cholestérol (14).....	25
Figure 9: Structure des différentes lipoprotéines (9).....	27
Figure 10 : Schéma de l'absorption intestinale des lipides et synthèse des chylomicrons. AG : acides gras ; PL : phospholipides ; CL : cholestérol ; FATP : Fatty Acid Transfer Protein ; NPC1L1 : Nieman Pick Disease C1 like 1; FABPpm: plasma membrane Fatty Acid Binding Protein; ACAT : Acyl-CoA cholestérase Acyl transferase ; MTP : microsomal triglyceride transfer Protein(19)	29
Figure 11: Métabolisme cellulaire d'une lipoprotéine LDL (18).....	31
Figure 12 : Schéma résumé du métabolisme des lipoprotéines. FFA : Free Fatty Acid (acides gras libres) ; LPL : Lipoprotéine Lipase ; LDL-R : récepteurs aux LDL ; LRP : LDL-receptor related Protein ; HL : Hepatic Lipase ; HSL : Hormono-sensible Lipase ; CETP : Cholesteryl Ester Transfer Protein ; LCAT : Lecithin cholesterol Acyl-Transferase ; CE : cholestérol estérifié ; TG : triglycérides ; ABCA1 : ATP Binding Cassette Transporter A1 ; ABCG1 : ATP Binding Cassette Transporter G1 ; VLDL : Very Low Density Lipoprotein ; IDL : Intermediate Density Lipoprotein ; HDL : High Density Lipoprotein ; HDL _n : HDL naissante (19)	33
Figure 13 : Initiation de la formation des plaques d'athérome. Les LDLox induisent la fixation de monocytes aux sites de dysjonctions endothéliales et leur transformation en cellules spumeuses.	36
Figure 14 : Les différents stades du processus d'athérosclérose selon Stary (30).....	37
Figure 15: Strie lipidique apparaissant sous l'endothélium artériel(32)	37
Figure 16: Plaque fibreuse (32)	38
Figure 17 : Différences entre plaque stable et instable(33).....	39
Figure 18: Évolution aiguë d'une thrombose athéromateuse(31).....	42
Figure 19 : Schéma d'une occlusion coronaire par des embolies suite à une rupture de plaque d'athérosclérose entraînant une ischémie myocardique(39).....	43
Figure 20: Anévrisme de l'aorte abdominale(41).....	44
Figure 21 : Structures chimiques des statines semi-synthétiques et synthétiques(42).....	45
Figure 22: Mécanisme d'action d'une statine(44)	46
Figure 23 : Similitude entre l'HMG-CoA et la pravastatine (46).....	47
Figure 24: Valeurs cibles de LDL-c à atteindre en fonction de son risque cardiovasculaire(57)	54
Figure 25: Augmentation de l'incidence d'évènements cardiovasculaires avec l'avancée en âge : l'exemple de l'infarctus du myocarde dans l'étude de Framingham.....	56
Figure 26: Déficit de prescriptions des génériques des statines en fonction des avantages perçus sur l'année 2016(75)	62
Figure 27: Effets pléiotropes des statines(85)	66

Figure 28 : Les différents états d'oxydation du Coenzyme Q10 : l'ubiquinone (oxydé), l'ubisemiquinone (partiellement oxydé) et l'ubiquinol (forme réduite active)(87)	67
Figure 29 : Principaux composants de la cigarette(104)	72
Figure 30 : Mécanismes physiopathologiques reliant l'hyperglycémie aux complications cardiovasculaires(109)	74
Figure 31 : Le métabolisme de l'éthanol(113)	79
Figure 32 : Mécanisme simplifié du phénomène de glycation(123)	82
Figure 33 : Molécule de vitamine A ou rétinol (35)	83
Figure 34 : Molécule de β -carotène(131)	84
Figure 35 : La glutathion peroxydase (GPX) catalyse la réduction d'hydroperoxydes en alcools avec oxydation du glutathion réduit (GSH) en glutathion oxydé (GSSG)(35)	85
Figure 36 : Molécule de vitamine C d'acide ascorbique (35)	86
Figure 37 : Molécule de vitamine E ou alpha-tocophérol (35).....	86
Figure 38 : Molécule d'ubiquinone (forme réduite)(87)	87
Figure 39 : Principaux composés anti-oxydants alimentaires(125)	88
Figure 40 : Structure de base des isoflavones(144)	89
Figure 41 : Molécule de gallate d'épigallocatechine (ECGC)(147)	89
Figure 42 : Principal anthocyane de <i>Vaccinium myrtillus</i> : la cyanidine(150)	90
Figure 43 : Molécule de resvératrol(153)	91
Figure 44 : Molécule de sulphoraphane	91
Figure 45 : Molécule d'acide alpha-linolénique (ALA)	92
Figure 46 : Molécule d'acide docosahéxaénoïque (DHA)	92
Figure 47 : Molécule d'acide linoléique, un acide gras oméga 6 très répandu dans les huiles végétales	94
Figure 48 : Molécule d'acide oléique, principal représentant des acides gras mono-insaturés	94
Figure 49: Molécule de curcumine (<i>Curcuma longa</i>)	95
Figure 50 : Schéma général des COX.....	95
Figure 51 : Molécule d'oléocanthal, le polyphénol antiinflammatoire de l'huile d'olive.....	96
Figure 52 : Structure moléculaire du cholecalciférol ou vitamine D3.....	97
Figure 53: Synthèse et métabolisme de la vitamine D(171)	98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principales caractéristiques des lipoprotéines (TG=triglycérides ; CH=cholestérol)(18).....	27
Tableau 2 : Classification des lipoprotéines en fonction de leur densité.....	27
Tableau 3: Composition cellulaire de la plaque d'athérosclérose chez l'homme (carotide interne), en pourcentage du nombre total de cellules d'après Jonasson et coll	38
Tableau 4 : Liste des spécialités commercialisées en France contenant de la simvastatine ..	49
Tableau 5 : Liste des spécialités commercialisées en France contenant de la pravastatine...	50
Tableau 6 : Liste des spécialités commercialisées en France contenant de l'atorvastatine ...	50
Tableau 7 : Liste des spécialités commercialisées en France contenant de la rosuvastatine.	51
Tableau 8 : Liste des spécialités commercialisées en France contenant de la fluvastatine....	51
Tableau 9 : Efficacité des statines chez les patients à risque cardio-vasculaire faible à modéré (67)	58
Tableau 10 : Efficacité des statines chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé (67) ..	59
Tableau 11 : Choix de la statine (57)	59
Tableau 12 : Facteurs de risque d'effets indésirables des statines (musculaires et hépatiques)	63
Tableau 13 : Définitions des myopathies secondaires au traitement par statines (77).....	64
Tableau 14 : Effets cardiovasculaires dû au tabagisme (103)	72
Tableau 15 : Les différents stades de l'hypertension artérielle (selon l'HAS, 2016)	73
Tableau 16 : Les différentes dyslipidémies et les anomalies lipidiques associées.....	75
Tableau 17: Teneur en alcool de quelques boissons (extrait du Guide Alimentaire pour Tous).	78
Tableau 18 : Principaux aliments pro et anti-inflammatoires (116)	80
Tableau 19 : Aliments les plus riches en acide gras alpha-linolénique (157)	93
Tableau 20 : Aliments riches en acides gras DHA (157)	93
Tableau 21 : Aliments riches en EPA (157).....	93
Tableau 22 : Huiles végétales riches en acide linoléique (g/100g)	94
Tableau 23: Quantité de fibres (en g) contenu dans 100g d'aliments(176).....	100
Tableau 24 : Menu n°1 printemps / été.....	104
Tableau 25 : Menu n°2 automne / hiver	104
Tableau 26 : Menu n° 3 automne/hiver.....	105
Tableau 27 : Menu n°4 printemps/ été.....	106
Tableau 28: Adhésion aux statines en prévention primaire et secondaire(184)	109
Tableau 29 : Avantages d'un traitement par statines pour l'individu.....	111
Tableau 30 : Inconvénients d'un traitement par statine pour l'individu	111
Tableau 31 : Avantages de l'alimentation anti-inflammatoire	114
Tableau 32 : Inconvénients de l'alimentation anti-inflammatoire	114
Tableau 33 : Différences entre les statines et une alimentation anti-inflammatoire bien menée	116

INTRODUCTION

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire qui touche de nombreux pays dans le monde. Elle est la cause de nombreuses maladies cardiovasculaires telles que les maladies coronariennes chroniques ou les accidents cardio-vasculaires tel que l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral (AVC). Les maladies cardiovasculaires sont la deuxième cause de mortalité en France après les cancers, ce qui en fait une préoccupation de santé publique importante.

Cette maladie nous touche dès le plus jeune âge, mais ses effets peuvent être réversibles. Les symptômes n'apparaissent pas immédiatement mais de nombreuses décennies après la progression de la maladie. Le traitement de l'athérosclérose et de ses répercussions passe par le contrôle des facteurs de risque tels que les dyslipidémies, l'obésité, le tabac, une alimentation déséquilibrée, la sédentarité ou un diabète pré-existant. Le suivi de la maladie repose, lui, essentiellement sur la surveillance de la cholestérolémie. Si l'application de certaines règles d'hygiène de vie n'est pas suffisamment efficace (ou si elles sont appliquées de façon non suffisante), le recours aux médicaments hypolipémiants de la classe des statines peut être envisagé lors de la stratégie thérapeutique. Cette classe médicamenteuse tant prescrite dans le monde, permet la diminution du taux de LDL-cholestérol plasmatique et permet ainsi de ralentir la progression des plaques athéroscléreuses.

Cependant des limites à sa prescription s'imposent, notamment en prévention primaire d'évènements cardio-vasculaires. Un régime alimentaire adapté tel que le régime méditerranéen est anti-inflammatoire. Ce dernier comprend notamment de nombreux aliments antioxydants, antiinflammatoires, hypolipidémiants et hypoglycémiants et peut, dans cette optique, permettre une diminution des concentrations plasmatiques de LDL-cholestérol et une meilleure santé générale (réduction du poids, diminution de l'inflammation de bas grade par exemple).

Cette rédaction exposera la définition et les répercussions de l'athérosclérose ; son traitement par les statines dont les effets indésirables et les polémiques associées ; puis dans une troisième partie nous aborderons les différents composants alimentaires bénéfiques à la santé dans le cadre d'une alimentation anti-inflammatoire. Enfin, nous comparerons le traitement des statines et celui d'une alimentation saine anti-inflammatoire inspirée d'un régime méditerranéen.

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS

1. Les artères

1.1. Introduction

L'athérosclérose est une pathologie touchant le système sanguin et plus particulièrement les artères. C'est pour cela que nous allons détailler dans cette partie le système artériel. Les artères sont des vaisseaux qui partent du cœur afin de distribuer du sang aux tissus périphériques. Ces artères et artérioles transportent du sang riche en oxygène et pauvre en gaz carbonique. A l'inverse, les veines et veinules sont chargées de ramener le sang appauvri en dioxygène mais riche en dioxyde de carbone et en déchets métaboliques. A l'interface entre les artères et les veines, nous retrouvons un réseau de capillaires assurant les échanges gazeux et métaboliques entre le sang et les cellules des tissus (muscles, os, organes...) par l'intermédiaire du liquide interstitiel.

L'athérosclérose, cette maladie des temps modernes, prend naissance dans les artères pour diverses raisons : la pression exercée par le sang sur les parois dans les artères est plus importante que dans les veines, ce qui favorise le contact des éléments du sang avec la paroi artérielle. De plus, certaines zones de bifurcation, de fortes pressions et turbulences fragilisent la paroi artérielle la rendant plus vulnérable face aux agressions, favorisant la pénétration des lipoprotéines oxydées dans la paroi artérielle.

Nous allons détailler l'anatomie des artères dans les sous parties suivantes afin de mieux comprendre comment l'athérosclérose l'atteint.

1.2. Anatomie des artères

1.2.1. L'intima

Tous les vaisseaux sanguins ont la même structure. Ils sont composés d'un intima, d'une média ou couche intermédiaire et d'un adventice. Toutes les couches sont séparées entre elles par des fibres élastiques. L'intima est la couche la plus interne, elle est composée de collagène, ce qui lui donne sa rigidité (1). Elle est recouverte par un endothélium, assise de cellules endothéliales en contact avec le sang circulant.

Ce dernier est capable de libérer de nombreuses substances vasodilatatrices permettant un bon tonus vasculaire, tel que le monoxyde d'azote (NO) et les prostacyclines (propriétés vasodilatatrices), ou l'endothéline et le thromboxane A2 (propriétés vasoconstrictives)(2). Les différentes molécules vasodilatatrices et vasoconstrictives sont représentées dans la figure 1.

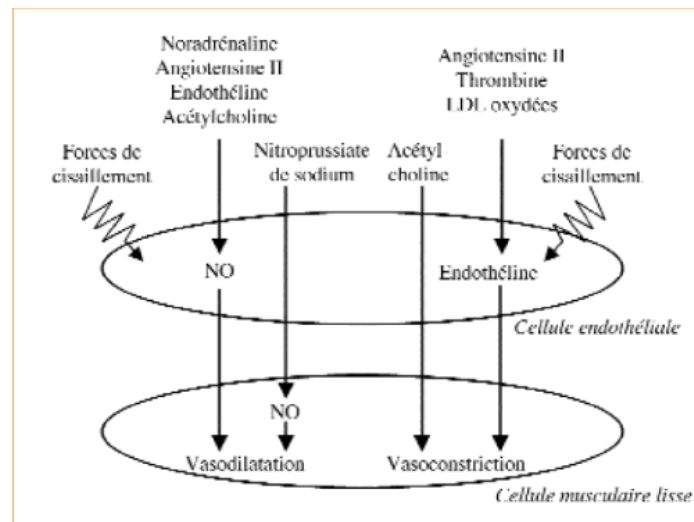


Figure 1: Stimuli de la production de NO et d'endothéline par la cellule endothéliale (2)

L'endothélium a également un rôle dans la modulation de l'hémostase, dans la régulation du passage des monocytes sanguins dans la paroi vasculaire et dans la prolifération et la migration de cellules musculaires lisses de la média vers l'intima.

1.2.2. La média

La média (figure 2) est une couche intermédiaire. Sa composition est variable d'une artère à une autre. Par exemple, dans les artères élastiques ou conductrices, c'est-à-dire de gros calibre, la média comprend davantage d'élastine qui permet de restituer l'énergie au sang pendant la diastole. Cette qualité s'appelle la compliance d'une artère (capacité d'un vaisseau à se distendre en réponse à une augmentation de la pression intraluminale), qui est essentielle pour les artères de gros calibre comme l'aorte par exemple qui subit de fortes pressions lors de la systole. Elle est également composée de cellules musculaires lisses permettant le calibrage de la lumière de l'artère selon les besoins. Les artères musculaires ou distributrices (plus petites), quant à elles, contiennent plus de cellules musculaires lisses et moins d'élastine, ce qui les rend capables de se contracter. C'est ce qu'on appelle la vasoconstriction. C'est au niveau de la média que l'athérosclérose peut entraîner l'apparition d'une sclérose. La sclérose est une rigidification de l'artère, qui est le résultat soit d'une fibrose soit d'une calcification. Les conséquences d'une sclérose de la plaque d'athérome sont que le sang ne circule que pendant la systole, l'artère n'ayant plus assez d'élastine pour restituer l'énergie au sang pendant la diastole. L'athérosclérose altère la compliance des artères, ce qui a des répercussions en cas d'effort physique voir au repos à un stade avancé de la maladie athéroscléreuse.

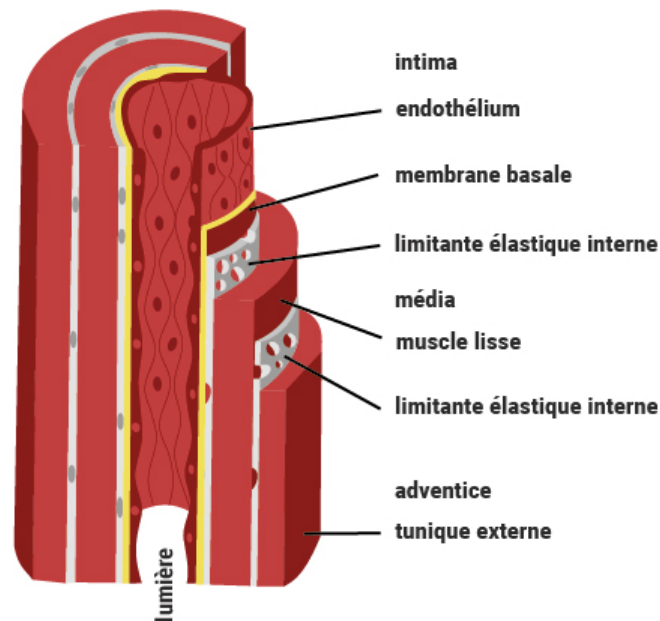


Figure 2 : Coupe transversale d'une artère.(1)

1.2.3. L'adventice

L'adventice (figure 2) est la couche la plus externe des artères. Elle contient surtout du collagène qui permet sa rigidité. Dans les artères de gros calibre, celles qui sont les plus proches du cœur, l'adventice comprendra des petits vaisseaux sanguins et des nerfs pour irriguer et innover le tissu artériel en lui-même.

2. L'ATHEROSCLEROSE

2.1. Définition de l'athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie chronique de la paroi artérielle. Son évolution lente et silencieuse est à l'origine de maladies cardiovasculaires fréquentes dans les pays occidentaux : accident vasculaire cérébral, infarctus aigu du myocarde, artérite des membres inférieurs... En France, les pathologies cardiovasculaires sont la 2^{ème} cause de mortalité, juste après les cancers et sont à l'origine d'environ 150 000 morts par an et 400 décès par jour (3). Par exemple, l'infarctus du myocarde est responsable de 18 000 morts par an en France, soit 10% des décès (4).

L'athérosclérose est définie selon l'OMS comme « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyens calibres consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de modifications de la média ». C'est-à-dire que l'athérosclérose est un dépôt de lipides (majoritairement du cholestérol oxydé) formant une lésion initiale appelée strie lipidique. Lors de l'évolution de la plaque, apparaît une couche fibreuse autour du cœur lipidique appelée sclérose (figure 3). Cette sclérose est dure et peut entraîner, lors de sa rupture, une obstruction partielle ou totale de l'artère, pouvant avoir de graves conséquences.

Notons que le terme « athérosclérose » est la décomposition de « athérome » et « sclérose ». L'athérome (du grec *athere* : bouillie) désigne la partie lipidique ; la sclérose (du grec *scleros* : dur) est un ancien terme désignant macroscopiquement la fibrose (5).

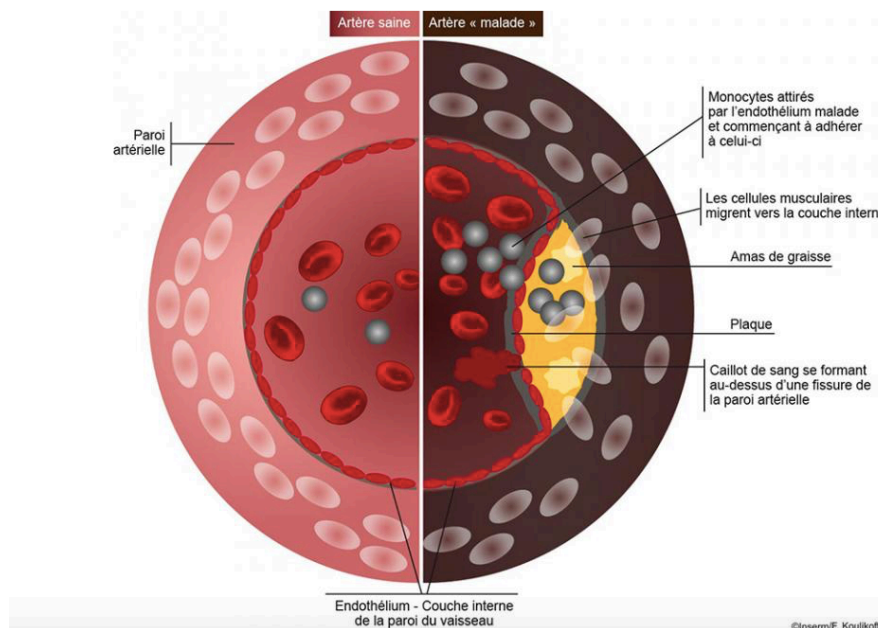


Figure 3: Schéma d'une artère athérosclérosée VS une artère saine(6)

L'athérosclérose peut toucher toutes les artères, et entraîner des manifestations chroniques (comme l'artérite mésentérique) ou aiguës (comme l'infarctus du myocarde), mais se focalise surtout sur les artères de gros et moyen calibre comme l'aorte et les artères des membres, les carotides, les artères rénales, les artères coronaires et les artères digestives.

Cette pathologie des temps modernes concerne tous les âges de la vie mais les complications apparaissent avec le vieillissement. Plus les lésions athéroscléreuses sont évoluées et moins le phénomène est réversible, d'où l'importance de la prévention via une hygiène de vie saine. Nous évoquerons les différents points constitutifs d'une bonne hygiène de vie dans le chapitre III.

2.2. Métabolisme des lipides

2.2.1. Métabolisme du cholestérol

Isolé pour la première fois vers 1758 sous forme solide dans des calculs biliaires par François Paul Lyon Poulletier De La Salle (1719-1788), le cholestérol est un lipide de la famille des stérols qui joue un rôle central dans de nombreux processus biochimiques. Le cholestérol est une molécule hydrophobe ($\log P = 7,6$). Il a une double origine : une origine exogène via l'alimentation (moins de 1g/jour) et endogène via la biosynthèse hépatique essentiellement et par la muqueuse intestinale. Cependant toutes les cellules de notre corps sont capables d'en synthétiser (7). L'essentiel de notre cholestérol provient de la voie endogène (80%) et le reste provient de la voie exogène.

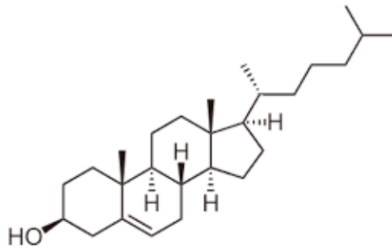


Figure 4: Molécule de cholestérol libre (8)

Dans la circulation sanguine, nous retrouvons le cholestérol soit sous forme libre (figure 4), soit sous forme estérifiée (figure 5), transportée par des lipoprotéines. Le cholestérol libre circule dans le sang et est directement capté par les cellules l'utilisant pour la synthèse de leur membrane lipidique. Une autre fraction du cholestérol libre est issue des lipoprotéines. Il est le substrat de la synthèse des hormones stéroïdes dans les glandes endocrines ou dans la peau pour synthétiser le cholécalciférol (ou vitamine D).

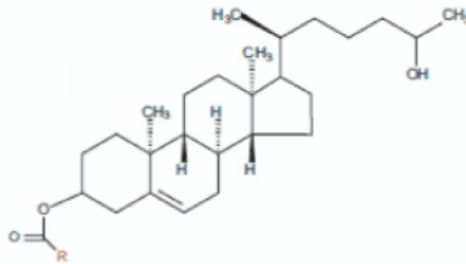


Figure 5 : Molécule de cholestérol estérifié (9)

Le cholestérol libre est estérifié à la surface des lipoprotéines via la lécithine Cholestérol-Acyl Transférase (LCAT) et dans les cellules via la Acyl Coenzyme A-cholestérol-Transférase (ACAT) (9). Cette estérification permet au cholestérol d'être transporté dans le sang par les lipoprotéines et d'être ainsi distribué aux différents tissus via la circulation sanguine (10).

2.2.1.1. Synthèse du cholestérol

La synthèse du cholestérol a lieu dans le cytoplasme des hépatocytes et des entérocytes à partir de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl—coenzyme A (HMG CoA). L'HMG-CoA est ainsi transformé en mévalonate par la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl—coenzyme A réductase, ce qui constitue l'étape d'engagement dans la synthèse du cholestérol (figure 6). Des étapes intermédiaires conduisent ainsi au squalène permettant d'obtenir des stérols : du cholestanol, du cholestérol ou du cholécalciférol (10).

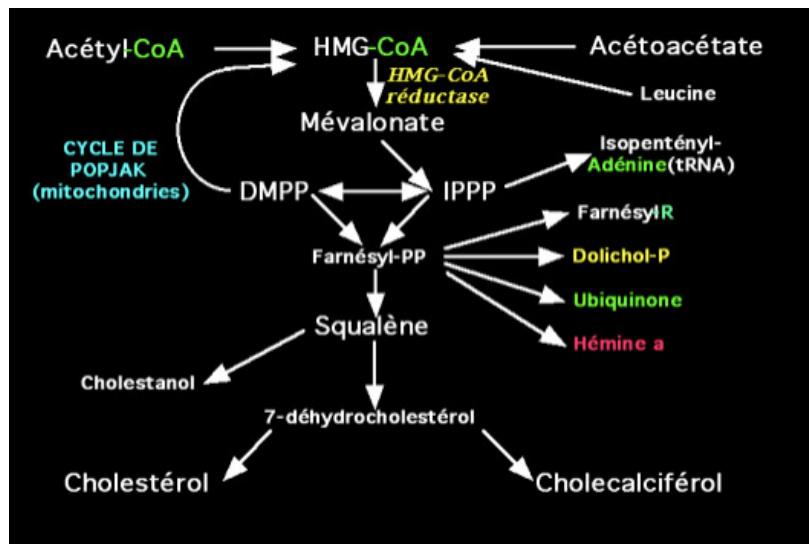


Figure 6: Schéma général de la synthèse du cholestérol (10)

2.2.1.2. Rôles physiologiques du cholestérol

Le cholestérol est un lipide jouant de nombreux rôles dans notre organisme. Nous allons détailler ses principales fonctions et en quoi c'est un lipide important.

2.2.1.2.1. Stabilisation des membranes cellulaires : intégration dans la bicouche lipidique permettant une cohésion (résistance et perméabilité membranaire)

Le cholestérol est un constituant lipidique essentiel des membranes cellulaires chez les animaux, où il s'associe aux autres lipides et aux protéines. Il est présent en grande quantité dans la gaine de myéline et en quantité variable dans d'autres membranes telles que la membrane plasmique, celle du réticulum endoplasmique, alors qu'il est pratiquement inexistant dans la membrane mitochondriale interne.

Dans la bicouche lipidique des membranes cellulaires, le cholestérol est orienté de façon stricte. Sa partie hydrophile (fonction alcool) est tournée vers la surface entrant ainsi en contact avec le milieu extérieur ou cytoplasmique aqueux, tandis que le noyau et la chaîne hydrocarbonnée sont situés plus en profondeur afin de former des liaisons avec les phospholipides et les protéines de la bicouche lipidique.

Les membranes cellulaires, loin d'être rigides, sont dynamiques, permettant les flux de molécules entrant et sortant. Ces mouvements de constituants transmembranaires et les phénomènes de transferts transmembranaires sont d'autant plus facilités que la membrane est fluide. Le cholestérol joue un rôle important dans la fluidité des membranes, en écartant les molécules de phospholipides entre elles. Outre ces phénomènes, la fluidité membranaire affecte l'activité des enzymes à localisation membranaire telle que les ATP-ases. Ces enzymes permettent le transfert d'ions sodium et potassium en hydrolysant l'ATP. Cependant, elles sont inhibées par une trop forte concentration de cholestérol alors qu'elles sont stimulées par la présence d'acides gras polyinsaturés dans la bicouche lipidique. L'accumulation intracellulaire de cholestérol résulte d'apports excessifs ou d'un catabolisme insuffisant (11).

2.2.1.2.2. Synthèse des hormones stéroïdiennes

Les hormones stéroïdes dérivent du cholestérol et sont liposolubles. Elles sont transportées par le sang par des protéines transporteuses. Les hormones stéroïdiennes englobent les glucocorticoïdes (cortisol), les minéralocorticoïdes (aldostérone), les hormones sexuelles (progestérone, oestrogènes et testostérone) et la vitamine D sous forme active qui est le calcitriol.

Parmi les glucocorticoïdes, le cortisol ou hormone du stress est l'hormone la plus importante. Elle intervient dans le métabolisme énergétique. C'est une hormone hyperglycémiante par les différentes actions suivantes : augmentation de l'absorption intestinale de glucose, stimulation de la néoglucogénèse, reconstitution du stock de glycogène et diminution de la consommation périphérique de glucose. Le cortisol stimule la lipolyse dans les tissus adipeux et permet la libération d'acides gras dans le sang afin d'augmenter les ressources utilisables pour gérer une période de stress. Le cortisol entraîne également un catabolisme protéique, augmentant la concentration sérique d'acides aminés participant à la néoglucogénèse.

Une autre hormone stéroïdienne jouant un rôle majeur dans l'homéostasie est l'aldostérone. L'aldostérone est l'hormone de la rétention hydro-sodée et de sécrétion potassique : elle est hypernatrémiante et hypocalcémiante. Cette hormone régule la pression artérielle par l'action de l'eau suivant le sodium au niveau des cellules principales du tubule distal des néphrons.

Les hormones sexuelles sont également des molécules issues de la transformation enzymatique du cholestérol. Parmi les hormones sexuelles nous avons la testostérone qui est synthétisée à partir de DHEA (delta-4- androstènedione) lui-même synthétisé à partir de cholestérol au niveau des cellules de Leydig (testicules) et au niveau de la corticosurrénale (en plus faible quantité). La testostérone participe chez les hommes comme chez la femme au développement des organes sexuels secondaires et de la pilosité axillaire et pubienne.

Les œstrogènes sont synthétisés au niveau des ovaires par les follicules secondaires et les follicules de De Graaf puis dans un second temps par les cellules lutéales. Les œstrogènes peuvent également être synthétisés à partir du tissu adipeux car ce dernier peut capter des androgènes et grâce à la présence d'aromatase, peut les convertir en œstrogènes. La progestérone peut être synthétisée par les ovaires (cellules lutéales), mais aussi par le placenta, et les corticosurrénales (en faible quantité). Le cholestérol participe également au métabolisme phosphocalcique en étant le précurseur du calcitriol, forme active de la vitamine D. Ainsi, nous remarquons très facilement l'importance du cholestérol en endocrinologie.

2.2.1.2.3. Synthèse des acides biliaires : digestion des lipides et absorption des vitamines liposolubles

La bile est un complexe d'acides biliaires, de cholestérol, de bilirubine et de phospholipides. Sa sécrétion permet l'absorption des graisses alimentaires et des vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K). Les acides biliaires étant produits à partir de cholestérol dans les hépatocytes, la bile est la voie principale d'élimination des stérols. On comprend également qu'un déficit en cholestérol entrave la bonne absorption des graisses alimentaires et peut créer des carences en vitamines liposolubles avec les conséquences qui en découlent (12).

2.2.1.2.4. Synthèse de la gaine de myéline des neurones

La gaine de myéline entourant les neurones des mammifères est riche en lipides, particulièrement en glycosphingolipides et en cholestérol. En effet des souris dont les oligodendrocytes ne synthétisent pas de cholestérol présentent un retard de myélinisation qui peut être compensé, en partie, par un apport en cholestérol exogène (13). Le cholestérol est donc essentiel à la croissance de la gaine de myéline. Cette gaine entoure les neurones et permet une meilleure conduction nerveuse. Nous observons aisément qu'un déficit en cholestérol pourrait avoir le même effet chez les êtres humains : déclin cognitif, retard moteur etc.

2.2.1.3. Régulation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl—coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase)

La synthèse du cholestérol endogène doit compléter les apports en cholestérol exogène. Sa régulation ne peut s'exercer qu'à un seul niveau : l'enzyme HMG-CoA réductase. A court terme, la régulation de l'HMG-CoA est soumise à un contrôle allostérique où son produit direct, le mévalonate et son produit final, le cholestérol, sont inhibiteurs. Ils inhibent l'enzyme mais permettent une activité résiduelle de l'enzyme afin de permettre la synthèse des dérivés isoprénoïdes (molécules indispensables au cycle cellulaire). L'HMG-CoA est également soumise à des modifications covalentes. En effet cette enzyme existe sous deux formes, une forme phosphorylée inactive et une forme non phosphorylée active. La phosphorylation, et donc l'inactivation, est catalysée par l'HMG-CoA kinase qui est elle-même activée via la Protéine kinase A (PKA), par le glucagon. La déphosphorylation, et donc l'activation de l'HMG-CoA réductase, est catalysée par l'HMG-CoA réductase phosphatase, elle-même activée par l'insuline. L'on comprend aisément que l'insulinémie a une incidence importante sur la régulation de la synthèse de cholestérol. La figure 7 illustre les mécanismes d'activation et d'inactivation de l'HMG-CoA réductase. L'insuline stimule donc la synthèse de cholestérol et le glucagon l'inhibe (14).

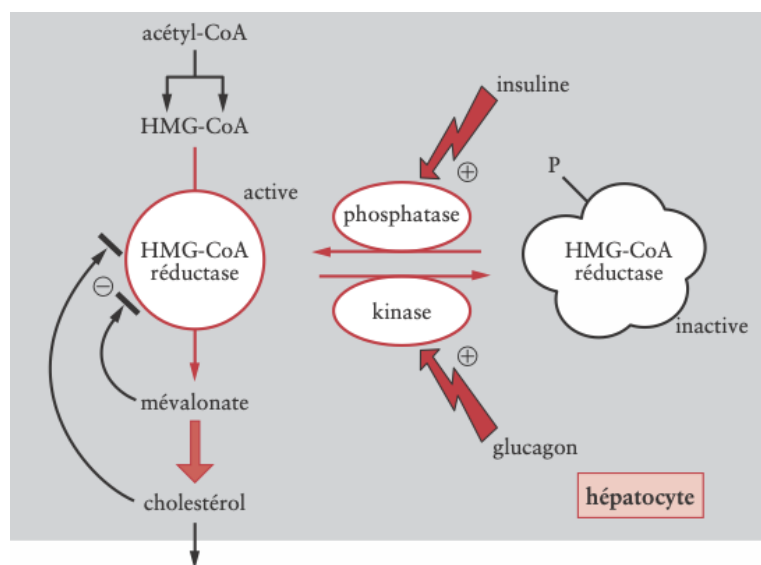


Figure 7 : Régulation à court terme de l'HMG CoA réductase

Il existe également une régulation à long terme de la biosynthèse de cholestérol dans les tissus périphériques. Les protéines de liaisons aux éléments de réponses aux stérols (SREBP) sont les contrôleurs majeurs de la transcription de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol. A l'état basal, les SREBP, sous forme de précurseurs inactifs, sont ancrés dans la membrane du réticulum endoplasmique et forme avec la protéine SCAP (Protéine Activant le Clivage des SREBP) un complexe qui possède un domaine se liant au cholestérol entrant dans la cellule. Ce complexe est retenu par la protéine Insig-1 (Insulin-Induced Gene-1) dans le réticulum endoplasmique. Lorsque la concentration intracellulaire en cholestérol diminue, la protéine SCAP change de conformation et libère le complexe SREBP-SCAP de Insig-1. Ceci a pour conséquence que SREBP est entraîné par migration vésiculaire vers l'appareil de Golgi où elle subit un clivage protéolytique par deux protéases S1P et S2P (protéines du site 1 et 2). La protéine SREBP est alors activée et libérée, migre dans le noyau et se liant à son SRE (Sterol Reponse Element) active les promoteurs des gènes cibles et notamment les gènes de biosynthèse (l'HMG-CoA réductase) et de capture (LDL-récepteurs) du cholestérol (15).

L'augmentation des concentrations intracellulaires en cholestérol entraîne une diminution de l'expression de l'HMG CoA réductase, une diminution de l'expression des récepteurs aux LDL et une augmentation de l'expression de l'ACAT (acyl-CoenzymeA transférase). Cela conduit à une diminution de la synthèse du cholestérol, une diminution de la capture cellulaire des LDL-cholestérol et une augmentation du stockage du cholestérol (voir figure 8).

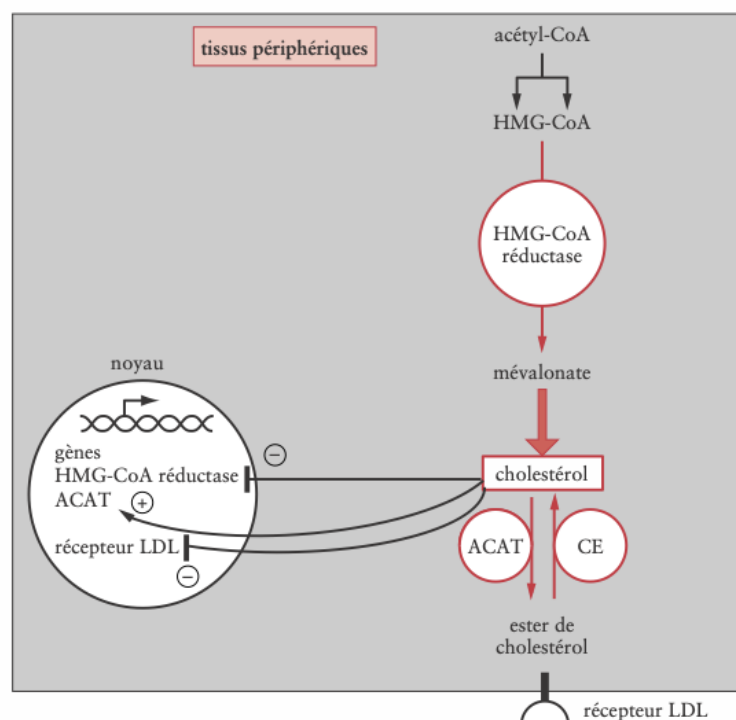


Figure 8 : Régulation à long terme de la biosynthèse de cholestérol (14)

2.2.1.4. L'élimination du cholestérol

Après le retour des HDL dans le foie, le cholestérol peut être éliminé soit sous forme d'acides biliaires (ce qui correspond à la majorité de son élimination), soit par excrétion de cholestérol dans la bile (au même titre que des phospholipides, des protéines, des pigments biliaires et

des ions organiques et inorganiques). Les acides biliaires sont stockés dans la vésicule biliaire et seront déversés lors d'un prochain repas. Ils permettent d'émulsionner les lipides ingérés. Pendant la digestion, une partie des acides biliaires (acide cholique et acide chénodésoxycholique) seront transformés en sels biliaires (acide désoxycholique et acide lithocholique) grâce aux bactéries de notre microbiote. *In fine* environ 95 % des acides biliaires sont réabsorbés par le cycle entéro-hépatique dans l'intestin grêle, les 5% restant étant éliminés dans les fèces. Le recyclage des acides biliaires est essentiel afin de maintenir un pool suffisant. Le cholestérol est également soumis à l'excrétion trans-intestinale (ou TICE= excrétion trans-intestinale de cholestérol). Cette voie d'élimination est complémentaire à l'excrétion par la voie biliaire (16).

2.2.2. Métabolisme des lipoprotéines

2.2.2.1. Généralités

Les lipoprotéines sont une association de protéines et de lipides formant une structure sphérique présente dans la circulation sanguine et lymphatique (voir figure 9). Elles permettent le transport du cholestérol et des triglycérides dans le sang afin de les acheminer vers les cellules qui en ont besoin (hépatocytes, cellules musculaires, adipocytes...). Les composants protéiques des lipoprotéines sont appelés apoprotéines ou Apo. Les apoprotéines ou apolipoprotéines ont un rôle de structure en assurant la cohésion du complexe lipidique et sa solubilisation lors du transport des sites de synthèse vers les sites d'utilisation. Elles ont également un rôle métabolique dans la reconnaissance des lipoprotéines par les sites récepteurs et dans l'activation ou l'inhibition d'enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines. De plus, nous distinguons deux grandes classes de lipoprotéines : les lipoprotéines à Apo-B (chylomicrons, Lp(a), VLDL et LDL) et les lipoprotéines à Apo-A (HDL). L'extérieur d'une lipoprotéine est hydrophile, elle contient du cholestérol libre, des phospholipides et des apoprotéines. L'intérieur contient les molécules les plus hydrophobes c'est-à-dire le cholestérol estérifié et les triglycérides (17). Grâce à sa fonction alcool faiblement hydrophile, le cholestérol libre est facilement disponible à la surface des lipoprotéines pour les structures environnantes, le rendant en partie responsable de l'athérosclérose. Chaque lipoprotéine comprend des caractéristiques différentes, qui sont résumés dans le tableau 1. Les chylomicrons transportent essentiellement des triglycérides exogènes (en période postprandiale), les VLDL des triglycérides endogènes synthétisés par le foie, les LDL du cholestérol vers les cellules et les HDL des phospholipides et du cholestérol vers le foie (voir tableau 1).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des lipoprotéines (TG=triglycérides ; CH= cholestérol)(18)

	chylomicrons	VLDL	LDL	HDL
Diamètre	10 ² -10 ³	30-70	15-25	6-15
Densité	< 0,94	0,94 < d <1,006	1,006 < d <1,063	1,063 < d < 1,27
Mobilité électrophorétique	DEPOT	PRE β	β	α
Lipides	98% TG=87% CH=3%	90% TG=60% CH=17%	78% TG=10% CH=45%	48% TG=6% CH=17%
Proteines	2%	10%	22%	52%
Apolipoproteines	AIV, B48, C	B100, C	B100	AI, AII, C



Figure 9: Structure des différentes lipoprotéines (9)

Les différentes lipoprotéines sont actuellement classées selon leur densité par ultracentrifugation de flottation (voir tableau 2). Plus une lipoprotéine est riche en protéine, plus elle est dense.

Tableau 2 : Classification des lipoprotéines en fonction de leur densité

Lipoprotéines	Densité (g/mL)
Chylomicrons	< 0,94
VLDL	0,94 à 1,006
LDL 1 (IDL)	1,006 à 1,019
LDL 2	1,019 à 1,063
HDL 1, 2 et 3	1,063 à 1,21
LHDL	1,21 à 1,25
Lp(a)	1,055 à 1,085

2.2.2.2. Les différentes lipoprotéines

2.2.2.2.1. Les chylomicrons : la voie exogène

Au cours de la digestion, les lipides alimentaires sont hydrolysés dans le tube digestif, sous l'action de la lipase pancréatique essentiellement, en cholestérol libre, acides gras et phospholipides. Ces lipides sont véhiculés, sous forme de micelles grâce aux acides biliaires vers la paroi digestive où s'effectue leurs absorptions. Le cholestérol libre pénètre dans les entérocytes grâce au transporteur NCP1L1 (Nieman Pick disease C1 like 1) puis subit une estérification sous l'action de l'ACAT. Le cholestérol libre, c'est-à-dire non estérifié, pourra rejoindre la lumière intestinale sous l'action des transporteurs ABCG5/ABCG8. Les acides gras pénètrent dans l'entérocyte grâce aux transporteurs FATP (Fatty Acid Transfer protein) et FABPpm (plasma membrane Fatty Acid Binding Protein) et les phospholipides sont absorbés dans l'entérocyte via le transporteur FABPpm. Par ailleurs, les phytostérols (stérols issus des végétaux) sont également absorbés grâce au transporteur NCP1L1 mais sont rapidement éliminés vers la lumière intestinale via le transporteur ABCG5/ABCG8. Ce phénomène explique que nous n'absorbons qu'une faible quantité de stérols végétaux, entraînant une faible concentration plasmatique de phytostérols.

Au sein des entérocytes, le cholestérol estérifié est associé à des triglycérides (formé à partir des acides gras libres), des phospholipides et l'apoprotéine B48 sous l'action de la MTP (Microsomal Triglyceride Transfer protein) afin de former des lipoprotéines désignées sous le nom de chylomicron, comme expliqué dans la figure 12. Les chylomicrons, en charge du transport des lipides d'origine alimentaire, sont les lipoprotéines les plus larges (les moins denses mais les plus chargées en lipides (voir tableau1)). Ces chylomicrons sont composés de triglycérides (85-90%), d'esters de cholestérol, de phospholipides et d'apolipoprotéines (essentiellement Apo B48, mais aussi ApoA-1 et ApoA-IV).

Sécrétés dans la lymphe mésentérique, les chylomicrons vont ensuite rejoindre la circulation sanguine par le canal thoracique. C'est ici que des échanges d'apolipoprotéines avec les lipoprotéines HDL pourront s'effectuer. Les chylomicrons distribuent des apoprotéines apo-AI et apoA-IV et en échange, reçoivent des HDL, les apolipoprotéines C-I, C-II, C-III et E. Dans la circulation sanguine et au contact de l'endothélium des tissus périphériques, les chylomicrons vont distribuer des triglycérides en libérant des acides gras libres sous l'action d'une enzyme, la lipoprotéine lipase (LPL), donnant naissance à des particules résiduelles appauvries en triglycérides appelés chylomicron-remnant. Cette étape s'appelle la délipidation (11). La LPL est activée par ses cofacteurs l'ApoC-II et l'ApoC-III. Ces derniers peuvent être recyclés par le foie par l'intermédiaire de récepteurs LDL-R (récepteurs aux LDL) ou du récepteur LRP (LDL-receptor Related protein).

La fonction principale des chylomicrons est de transporter les lipides aux tissus utilisateurs (muscles) et de stockage (tissus adipeux), représentant 40% du métabolisme énergétique.

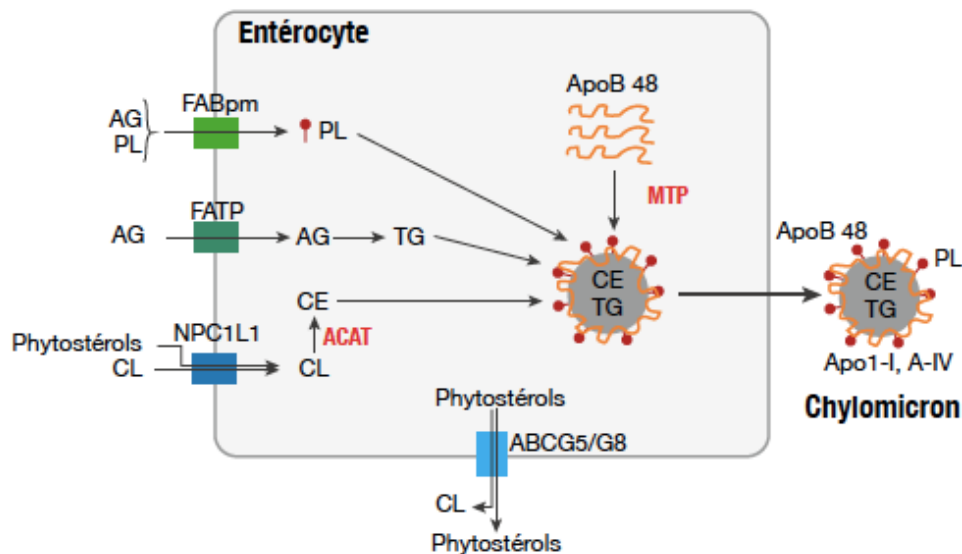


Figure 10 : Schéma de l'absorption intestinale des lipides et synthèse des chylomicrons. AG : acides gras ; PL : phospholipides ; CL : cholestérol ; FATP : Fatty Acid Transfer Protein ; NPC1L1 : Nieman Pick Disease C1 like 1 ; FABPm : plasma membrane Fatty Acid Binding Protein ; ACAT : Acyl-CoA cholestérase Acyl transferase ; MTP : microsomal triglyceride transfer Protein(19)

Les acides gras peuvent être métabolisés dans le muscle en étant transformés en ATP grâce à la β -oxydation et la phosphorylation oxydative. Dans le tissu adipeux, les acides gras sont récupérés pour former de nouveaux triglycérides et stockés dans les adipocytes afin de faire des réserves énergétiques.

2.2.2.2.2. Les VLDL (very low density lipoprotein)

Les VLDL, sécrétés par le foie, sont composés majoritairement de triglycérides (55-65%). Elles contiennent également du cholestérol, des acides gras et des apoprotéines (apoB-100, apo C-III, apoC-II et apoE). L'apolipoprotéine B100 est l'apoprotéine majoritaire. La synthèse des VLDL s'effectue en deux étapes dans l'hépatocyte. Tout d'abord, a lieu dans le réticulum endoplasmique granuleux une lipodation de l'apoB-100 sous l'action de la MTP (Microsomal Transfer Protein), donnant naissance à des pré-VLDL. En poursuivant le processus de lipodation, ces pré-VLDL prendront le nom de VLDL2. Quittant le réticulum endoplasmique pour fusionner dans des vésicules avec l'appareil de Golgi, les VLDL2 peuvent poursuivre leur lipodation aboutissant aux VLDL1, lipoprotéines de plus grande taille, sous l'action de l'ARF-1 (ADP ribosylation factor 1), la phospholipase D1 et ERK2 (extracellular signal-regulated kinase 2). A l'état normal, nous sécrétons essentiellement des VLDL2. En revanche dans certaines pathologies (diabète de type 2, syndrome métabolique), il est observé une augmentation de sécrétion de VLDL1, dont le caractère athérogène est plus élevé (19). Or la synthèse de VLDL1 est déterminée par la disponibilité des acides gras libres et des triglycérides. Ainsi, en présence d'une grande quantité d'acides gras libres et de triglycérides, la formation de VLDL1 sera augmentée (20). Ces particules de faible densité circulent par voie sanguine du foie vers les tissus périphériques afin de distribuer les lipides. Les triglycérides y sont hydrolysés afin de libérer des acides gras libres utilisés comme source d'énergie par les muscles et le cœur ou stockés dans les adipocytes sous forme de triglycérides. Au cours de cette hydrolyse, une

partie de la surface des VLDL est transférée aux HDL, comprenant des phospholipides et des apoprotéines C et E. La macromolécule VLDL devient alors un IDL (intermediate density lipoprotein), lipoprotéine de plus petite taille et moins riche en triglycérides. La grande majorité des IDL (90%) continuera son hydrolyse grâce à l'action de la lipase hépatique, enzyme ayant une activité triglycéride lipase et phospholipase afin de donner naissance à des LDL. Ainsi, les 10% d'IDL restant seront recyclés par le foie par l'intermédiaire du récepteur au LDL, voire du récepteur au LRP.

2.2.2.2.3. Les LDL (Low Density Protein)

Les LDL sont le produit final de la cascade VLDL-IDL-LDL. Ce sont eux les transporteurs majoritaires du cholestérol. C'est pour cette raison qu'ils sont souvent appelés « LDL-cholestérol » ou « mauvais cholestérol ». Cette appellation est un terme désuet pour désigner le cholestérol comme étant néfaste pour la santé. Les LDL sont appauvris en triglycérides ce qui rend la lipoprotéine plus dense que les VLDL et les IDL. Ces LDL peuvent être recyclés dans les hépatocytes par l'intermédiaire des récepteurs aux LDL grâce à l'apoprotéine B100 servant de ligand au récepteur. Ces récepteurs aux LDL sont également présents sur d'autres cellules de l'organisme (cellules musculaires par exemple). Après fixation de l'apoB-100 sur son récepteur, le LDL est internalisé dans la cellule avec son récepteur par endocytose sous forme d'endosomes. Ils peuvent fusionner avec les lysosomes contenant des enzymes protéolytiques afin d'éliminer la lipoprotéine LDL. Le récepteur aux LDL peut-être recyclé et redirigé vers la membrane cellulaire, soit dégradée dans les lysosomes. C'est ici qu'intervient une cible thérapeutique récente la PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9). Cette protéine joue un rôle majeur dans la régulation des LDL-récepteurs en favorisant sa dégradation par les lysosomes plutôt que son recyclage vers la membrane cellulaire (21). La captation de LDL par les cellules hépatiques augmente la quantité intracellulaire de cholestérol, activant son estérification par l'ACAT, mais réduit également sa synthèse (par rétro-contrôle négatif) et diminuant l'expression des récepteurs aux LDL à la surface des cellules. Dans les autres cellules de notre corps, la captation des LDL entraînent un recyclage du LDL-récepteur en acides aminés pouvant être utilisés pour synthétiser d'autres protéines par la suite. Le cholestérol libéré servira aux synthèses cellulaires correspondantes (intégration dans la membrane plasmique, synthèse des hormones stéroïdiennes...) comme nous le voyons dans la figure 11.

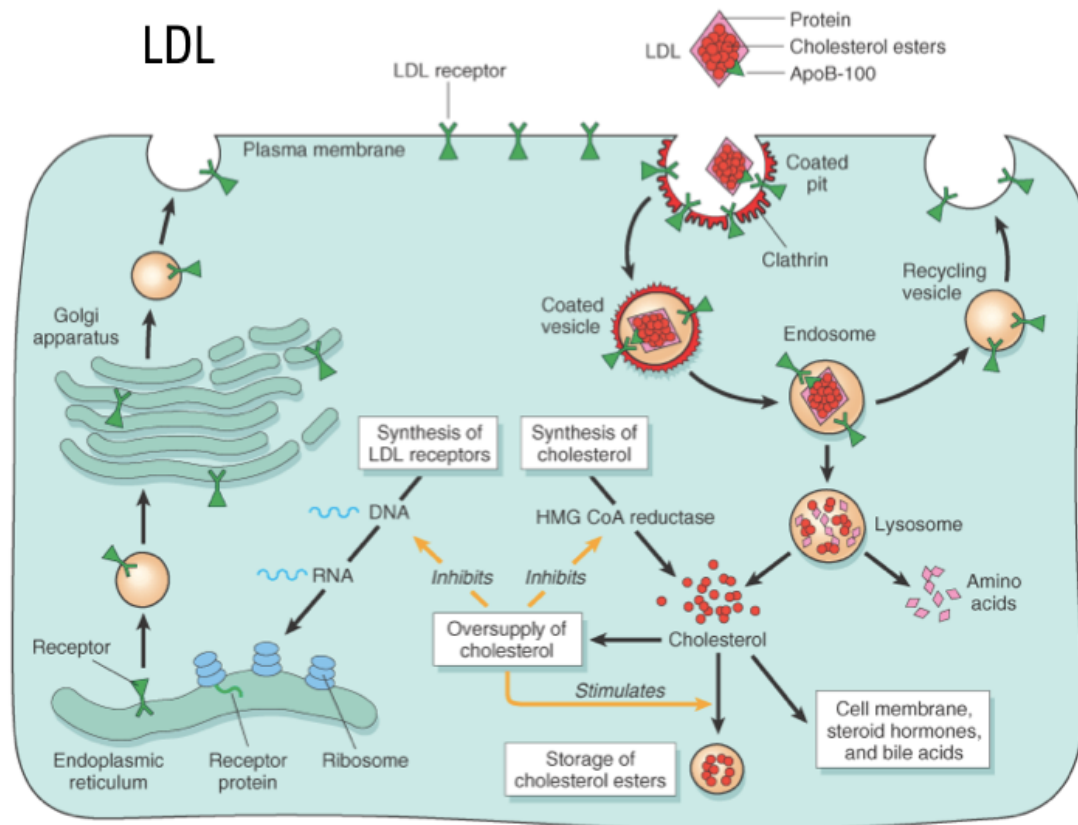


Figure 11: Métabolisme cellulaire d'une lipoprotéine LDL (18)

2.2.2.2.4. Les HDL (High Density Lipoprotein)

Les HDL permettent la voie du retour du cholestérol des tissus vers le foie. Ces lipoprotéines sont synthétisées par le foie. Ils sont constitués majoritairement de phospholipides et de cholestérol (estérifié et libre). Ils ont une forme discoïdale à leur sortie des cellules hépatiques et leur intégrité est assurée par les apoprotéines A-I ou A-II(22). L'interaction de l'apoA-I des HDL natives avec la membrane cellulaire stimule l'hydrolyse du cholestérol estérifié présent dans la cellule et son export sous forme libre vers les HDL grâce au récepteur ABCA1(18,19) et secondairement ABCG1(19). Le cholestérol libre est alors estérifié par la Lécithine Cholestérol Acyl-Transferase (LCAT) au sein de la lipoprotéine HDL afin de l'internaliser au centre de la structure, laissant la place à d'autres cholestérols libres. Le HDL devient alors sphérique et se nomme HDL3. Les HDL3 sont alors capables de capter davantage de molécules de cholestérol libre et après une nouvelle action de la LCAT, la macromolécule de HDL devient de plus en plus riche en ester de cholestérol.

Dans la circulation, ces HDL3 reçoivent des Apo C et E issus de l'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL, s'enrichissent en triglycérides et échangent du cholestérol estérifié avec les autres lipoprotéines sous l'action de la CETP (Cholesterol Ester-Transfer Protein). La lipoprotéine HDL s'appelle désormais HDL2. Par la suite, le HDL2 subira un catabolisme intra-vasculaire, sous l'action de la lipase hépatique et donnera naissance à des HDL-remnants pouvant être captés par les hépatocytes par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique SR-B1 (Scavenger Receptor Class B type 1). Dans le foie, Le cholestérol sera soit éliminé dans la bile ou dégradé en acides biliaries, soit recyclé en HDL3 après hydrolyse des triglycérides par la lipase hépatique.

2.2.2.2.5. La lipoprotéine (a) (Lp(a))

La lipoprotéine (a) est une lipoprotéine particulière. Elle possède un noyau central similaire aux LDL c'est-à-dire une apoprotéine B-100 liée par un pont disulfure à une grosse lipoprotéine polymorphe l'apolipoprotéine (a) ou apo(a). L'apoprotéine (a) possède un domaine protéasique proche du plasminogène complété à son extrémité N-terminale d'une quantité variable de structure en triple boucle appelé Kringle. Le polymorphisme le plus fréquent est le polymorphisme de type Kringle IV de type 2 (KIV-2). La composante génétique joue un rôle important dans le polymorphisme et les concentrations sanguines de Lp(a). L'apolipoprotéine (a) est synthétisée exclusivement dans le foie, mais nous ne connaissons pas avec exactitude les conditions d'assemblage de la Lp(a). Bien que les statines permettent de réguler positivement le taux de LDL, ceux de Lp(a) en sont inchangées. De plus le métabolisme des Lp(a) n'est pas totalement élucidé : les récepteurs aux LDL semblent être une voie d'élimination, cependant les statines diminuant la synthèse des récepteurs aux LDL ne permettent pas une diminution significative des concentrations en Lp(a), faisant sous-entendre qu'il y a d'autres mécanismes d'élimination des Lp(a)(23).

La Lp(a) suscite un intérêt récent depuis que des données issues d'études épidémiologiques exposent des preuves de son rôle comme facteur de risque dans les maladies cardiovasculaires telles que l'infarctus du myocarde (24), d'accident vasculaire cérébral ischémique (25).

2.2.2.3. Résumé du métabolisme des lipides

Voici le schéma résumant le métabolisme des différentes lipoprotéines (figure 12).

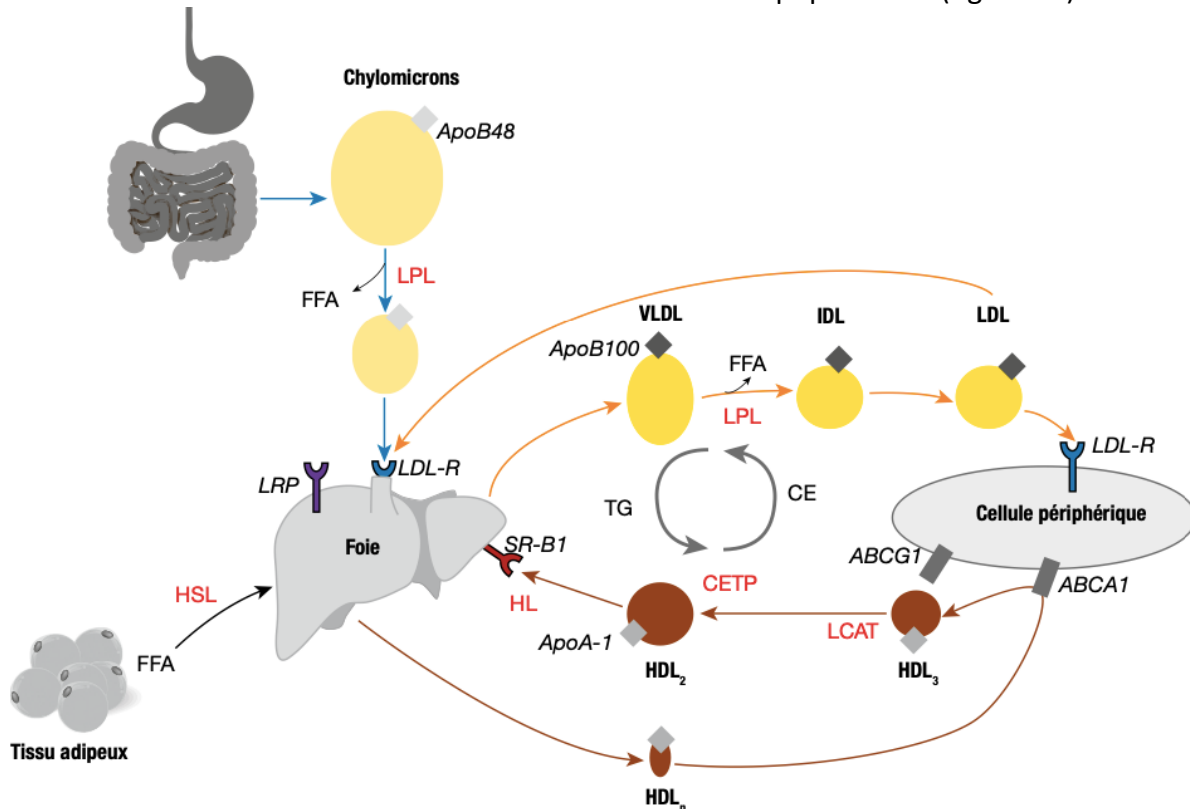


Figure 12 : Schéma résumé du métabolisme des lipoprotéines. FFA : Free Fatty Acid (acides gras libres) ; LPL : Lipoprotéine Lipase ; LDL-R : récepteurs aux LDL ; LRP : LDL-receptor related Protein ; HL : Hepatic Lipase ; HSL : Hormono-sensible Lipase ; CETP : Cholesteryl Ester Transfer Protein ; LCAT : Lecithin cholesterol Acyl-Transferase ; CE : cholestérol estérifié ; TG : triglycérides ; ABCA1 : ATP Binding Cassette Transporter A1 ; ABCG1 : ATP Binding Cassette Transporter G1 ; VLDL : Very Low Density Lipoprotein ; IDL : Intermediate Density Lipoprotein ; HDL : High Density Lipoprotein ; HDL_n : HDL naissante (19)

2.3. Athérogénèse

2.3.1. Principales étapes à l'origine de la formation des plaques

2.3.1.1. La pénétration des lipoprotéines dans le sous-endothélium

La lésion initiale de la plaque d'athérome simple débute par une pénétration de lipoprotéines athérogènes dans le sous-endothélium. Cette accumulation de LDL-cholestérol est facilitée par une ou des faiblesses de l'endothélium causées par différents facteurs. Les facteurs pouvant aggraver l'endothélium et le rendant davantage susceptible à la pénétration des lipoprotéines athérogènes peuvent être l'hypertension artérielle par son action mécanique au niveau des parois dans les zones de bifurcation, ou des substances vasomotrices comme les catécholamines et l'angiotensine qui mettent à nu le collagène sous endothélial ou des substances hypoxémiantes telles que la nicotine entraînant une souffrance cellulaire conduisant à des écartements des jonctions intercellulaires.

L'endothélium, telle une glande endocrine, synthétise de nombreuses molécules dont le NO (monoxyde d'azote) lorsqu'il n'est pas aggrégé par les facteurs cités précédemment et le protégeant des agressions extérieures. Le monoxyde d'azote possède de nombreux effets

bénéfiques tels qu'une stimulation de la prolifération endothéliale afin de permettre la réparation d'un tissu lésé, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire sur l'endothélium, la vasodilatation par inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses et la diminution de l'oxydation des LDL par un effet anti-oxydant local.

Mais il n'est pas indispensable d'avoir une brèche au niveau de l'endothélium pour que des particules telles que les LDL puissent y pénétrer. En effet les lipoprotéines dont la taille est inférieure à 70 nm peuvent traverser l'endothélium notamment par le phénomène de transcytose (26). Cette diffusion a lieu dans des zones soumises à un flux sanguin perturbé (pression, forces de cisaillement, turbulence, stagnation de l'écoulement sanguin), ce qui explique la topographie assez hétérogène des lésions qui apparaissent de façon privilégiée dans certains sites : courbures, bifurcation, origines des branches. Dans ces zones, la perméabilité est augmentée, ce qui favorisera un flux d'entrée augmenté de lipoprotéines. Une fois avoir pénétré le sous endothélium, ces lipoprotéines ont la possibilité de ressortir. Mais la rétention des lipoprotéines est rendue possible par l'interaction des lipoprotéines avec des récepteurs tels que les récepteurs aux VLDL, le LRP (LDL receptors-related protein) qui est exprimé sur les cellules de la paroi artérielle et également avec les protéoglycanes de la matrice extracellulaire (MEC). Les groupements sulfates chargés négativement des protéoglycanes entrent en interaction avec les régions basiques de l'apoprotéines B-100(27), ce qui retient les lipoprotéines.

Plusieurs facteurs peuvent se combiner pour créer un déséquilibre tels qu'une perméabilité endothéliale augmentée (28), des facteurs hémodynamiques ou une concentration sérique élevée des lipoprotéines. Si la concentration en LDL est trop élevée, ces derniers s'accumulent dans la paroi artérielle. Cette augmentation des LDL plasmatiques peut s'expliquer par un moindre catabolisme hépatique. En effet, il faut notamment que l'intégrité de l'apoprotéine B-100 des LDL qui permet la liaison aux récepteurs hépatiques à LDL, soit assurée afin de permettre leur captation par les hépatocytes. De plus ces récepteurs hépatiques à LDL peuvent être moins exprimés à la surface des hépatocytes en raison d'une quantité trop importante d'acide gras saturés et de cholestérol intracellulaires (29). Tout ceci permet l'augmentation de la concentration sérique de LDL-cholestérol.

2.3.1.1.1. Oxydation des LDL dans le sous-endothélium

Les LDL en grande quantité ont alors une probabilité plus importante d'être en contact avec les cellules endothéliales qui lorsque cela se produit vont créer un phénomène d'oxydation du LDL, qui à son tour aura une moindre affinité pour son récepteur hépatique. Ce qui est un cercle vicieux, mais non irréversible. L'étape de l'oxydation est une étape essentielle au processus d'athérosclérose. Les LDL peuvent être oxydés au contact des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses (CML) ou des macrophages qui produisent des radicaux libres de l'oxygène (RLO). Des LDL oxydées peuvent être retrouvées au sein des plaques d'athérosclérose alors que leur concentration sérique est très faible.

L'oxydation des LDL débute par la peroxydation des AGPI (acide gras polyinsaturé) porté par les LDL, qui eux même oxydent le cholestérol, les phospholipides et les triglycérides. Ce phénomène très souvent associé aux LDL s'amplifie sous l'action de la PAF-AH (platelet activating factor-acetylhydrolase) ou Lp-PLA2 (lipoprotein-associated phospholipase A2) qui possède une activité phospholipase A2. Cette action enzymatique entraîne une fragmentation des AGPI, créant des cétones, qui seront éliminés et des aldéhydes qui se fixeront sur les

résidus lysine (Lys) de l'ApoB-100(26), augmentant ainsi la charge négative globale du LDL. Cela aura pour conséquence directe que le LDL oxydé ne pourra plus se lier au récepteur des LDL natives, mais aura une affinité certaine pour des récepteurs dits « poubelle » ou « scavenger » situés sur des macrophages ou les cellules dendritiques. La liaison du LDL oxydé à ce récepteur provoque son internalisation. Les récepteurs « scavenger » présents sur les macrophages ont la particularité de ne pas être régulé par la concentration intracellulaire en cholestérol (18,30) c'est-à-dire par l'entrée de cholestérol dans la cellule. Le macrophage accumule alors de manière incontrôlée le cholestérol et devient un macrophage spumeux ou cellule spumeuse.

Ainsi, l'oxydation des LDL aura deux grandes conséquences, d'une part, l'initiation de la réaction inflammatoire et d'un stress oxydatif qui va s'amplifier et, d'autre part, la formation de cellules spumeuses. La lésion s'aggrave avec l'accumulation d'autres macrophages et de lipides extra-cellulaires qui forment un « core » lipidique, lequel ayant été défini par l'American Heart Association comme un athérome. Cette accumulation de cellules spumeuses caractérise l'athérosclérose de type II c'est-à-dire la formation de strie lipidique.

2.3.1.1.2. Sécrétion de molécules inflammatoires

La présence de LDL oxydés induit l'expression de chimiokines et de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales telles que les sélectines E et P, des molécules de la superfamille des immunoglobulines, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) et ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) qui ont la capacité de se lier à des ligands de la famille des intégrines présents à la surface des leucocytes circulants comme les monocytes et les lymphocytes T (30) (figure13). Les monocytes et les lymphocytes T circulants adhèrent alors à l'endothélium et pénètrent dans l'intima. De nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont présentes dans une plaque d'athérosclérose comme le $TNF\alpha$ (tumor necrosis factor α), l' $INF\gamma$ (l'interféron γ), les interleukines 1, 6, 8, 12 ou encore l'IL-18. Ces cytokines entretiennent l'inflammation en stimulant la production de chimiokines par les cellules de la plaque, leur adhérence et leur pénétration dans l'espace sous-endothélial. Puis, sous l'influence de divers facteurs de différenciation tels que le M-CSF, les monocytes se différencient en macrophages (31) pouvant par la suite phagocyter le LDL oxydé dans le sous-endothélium.

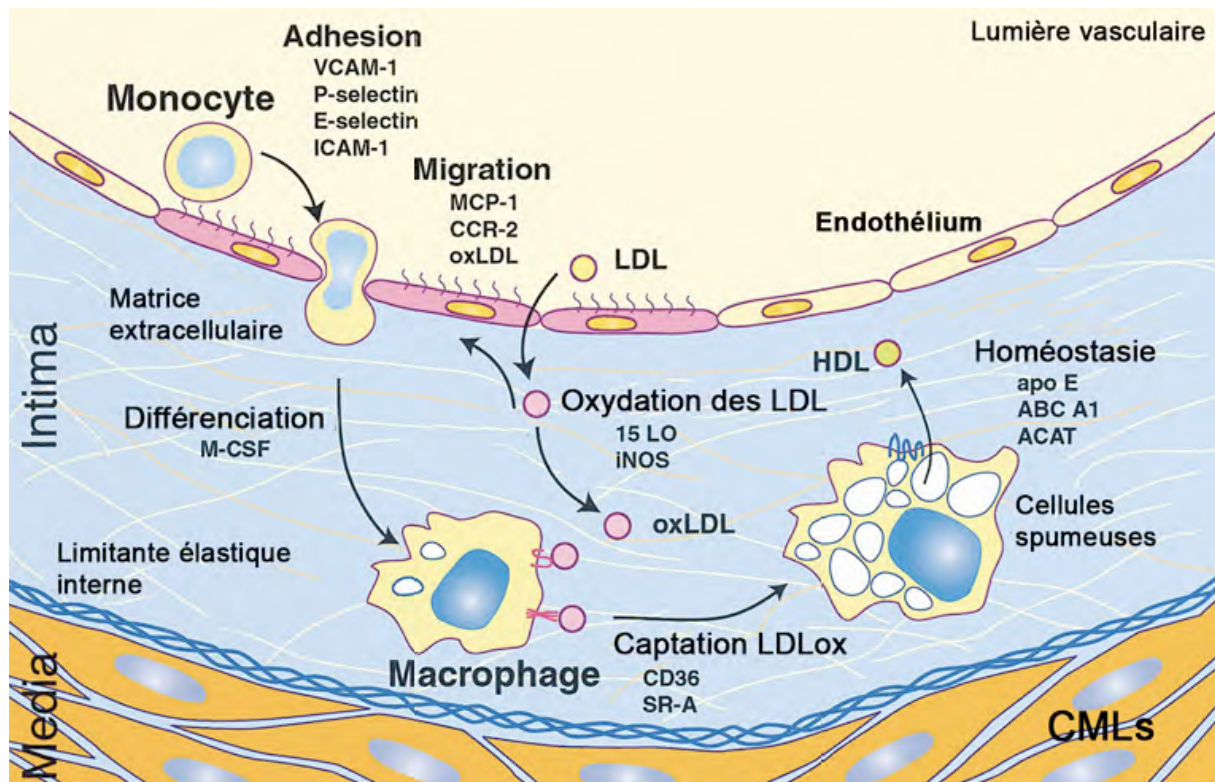


Figure 13 : Initiation de la formation des plaques d'athérome. Les LDLox induisent la fixation de monocytes aux sites de dysjonctions endothéliales et leur transformation en cellules spumeuses.

2.3.1.1.3. Migration et prolifération des CML (cellules musculaires lisses)

Des facteurs chimiotactiques et des facteurs de croissance libérés par les leucocytes activés et les cellules de la paroi artérielle induisent la migration des CML, à partir de la média vers l'intima pour proliférer. Parallèlement, une mort de cellules spumeuses peut s'effectuer, soit par apoptose, soit par nécrose, provoquant un dépôt de cholestérol dans l'intima artériel d'abord de façon diffuse et c'est ce qui caractérise l'athérosclérose de type III, puis sous forme de collection pour constituer un corps lipidique, ce qui correspond à l'athérosclérose de type IV. Les CML vont synthétiser une chape de protéines fibreuses (de la matrice extra-cellulaire) qui recouvrira le corps lipidique, ce qui stabilisera la plaque.

Lors de cette étape, l'épaisseur de la plaque augmentera inévitablement. Lorsque ce volume dépasse les capacités de remodelage de la paroi artérielle, la plaque fait saillie de la paroi artérielle vers la lumière du vaisseau où elle réalise une sténose (type V). Tous les stades d'évolution de la plaque athéroscléreuse sont énoncé dans la figure 14.

2.3.1.1.4. Stabilisation et déstabilisation de la plaque d'athérosclérose

La plaque sera stable tant que la contention effectuée par la chape fibreuse sera plus importante que la force du corps lipidique pour lui permettre de résister aux agressions physiques (hémodynamiques) et chimiques (inflammation). En effet à tout moment, l'inflammation peut augmenter localement dans la plaque et peut fragiliser la chape fibreuse. C'est ce qu'il pourrait se passer si des métalloprotéases libérées par les macrophages ou des

cellules musculaires lisses digèrent les protéines de la chape ou lorsque des cytokines sécrétées localement entraînent l'apoptose des CML (26).

2.3.2. Les différents stades du processus d'athérosclérose

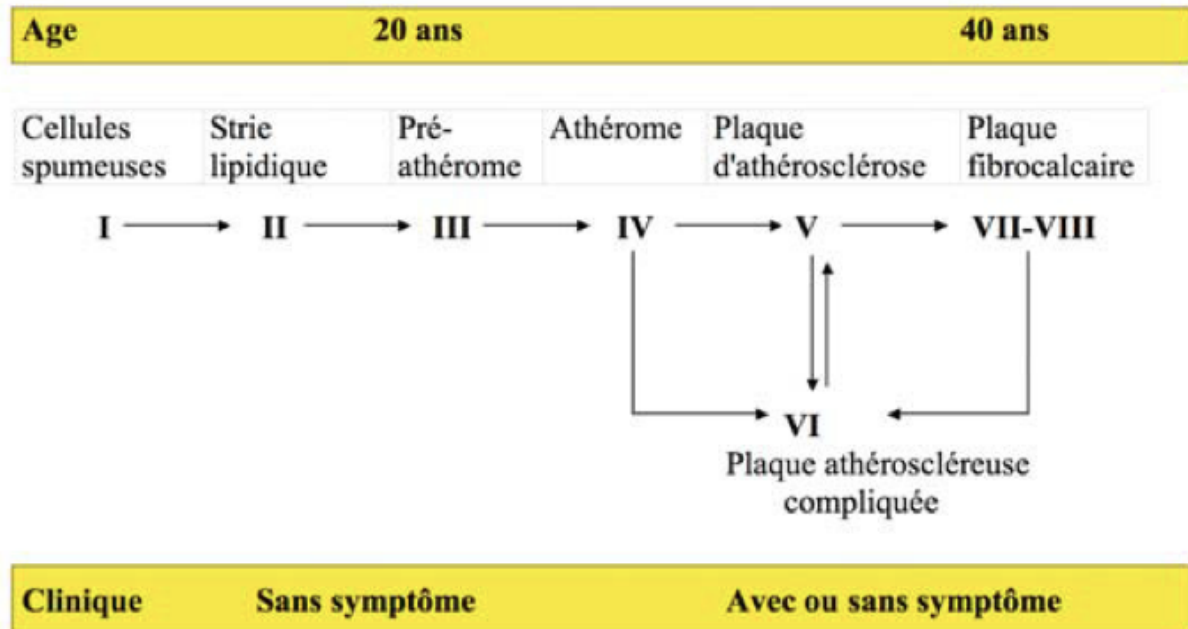


Figure 14 : Les différents stades du processus d'athérosclérose selon Stary (30)

2.3.2.1. Du stade I à II

Le stade I correspond à la présence au niveau intimal de cellules spumeuses isolées. L'évolution au stade II se caractérise par une accumulation de cellules spumeuses dans le sous-endothélium créant de petits amas visibles à l'œil nu faisant saillie dans la lumière artérielle : c'est ce que l'on appelle la strie lipidique (figure 15). Ces stades I et II peuvent se former avant l'âge des 10 ans et sont asymptomatiques. La strie lipidique peut régresser ou évoluer vers les stades suivants (III et IV) correspondant à la progression de la lésion d'athérosclérose.

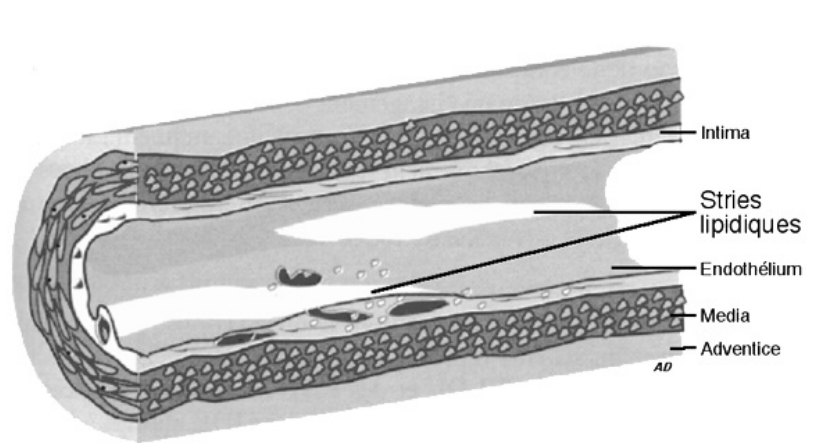


Figure 15: Strie lipidique apparaissant sous l'endothélium artériel(32)

2.3.2.2. Du stade III au stade IV

Les stades III et IV correspondent à un pré-athérome, qui peut être présent chez le jeune adulte. Cela correspond au stade II mais avec une accumulation importante de dépôts lipidiques extra-cellulaires dans le sous endothélium. Ce mécanisme est dû à l'apoptose des cellules spumeuses remplies de lipides, déversant tout leur contenu dans le sous endothélium. Le stade suivant se caractérise par le regroupement des lipides intra et extra-cellulaires en un amas appelé « cœur lipidique » ou noyau lipidique constituant l'athérome ou la plaque simple. Cette lésion athéromateuse n'a pas encore de composante fibreuse, ce qui arrivera lorsque l'on atteindra le stade V.

2.3.2.3. Le stade V

Arrivé au stade V, une chape fibreuse va entourer le noyau lipidique (figure 16). Des cellules musculaires lisses migrent de la média vers l'intima et vont changer de phénotype passant du phénotype « contractile » différencié au phénotype « sécrétant » dédifférencié. Dans ce nouvel état, les cellules musculaires lisses sécrètent des facteurs de croissance et de la matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycane, fibrine) : c'est la fibrose de la plaque (9).

L'inflammation présente au sein de la plaque attire par chimiotactisme des lymphocytes T, qui viennent à leur tour envahir la chape fibreuse et en bordure. Le tableau 3 nous montre les différents types cellulaires présents dans la chape fibreuse et dans le noyau lipidique, illustrant l'envahissement cellulaire lors du développement d'une plaque athéromateuse.

Tableau 3: Composition cellulaire de la plaque d'athérosclérose chez l'homme (carotide interne), en pourcentage du nombre total de cellules d'après Jonasson et coll

	CHAPE FIBREUSE	NOYAU LIPIDIQUE
Macrophages	24	60
Cellules musculaires lisses	60	29
Lymphocytes T	16	10

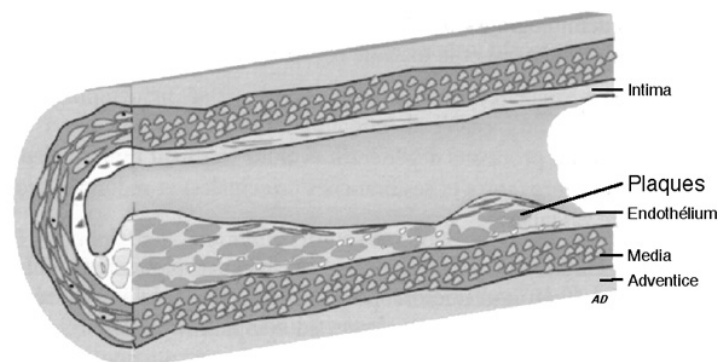


Figure 16: Plaque fibreuse (32)

A ce stade, c'est la véritable plaque athéroscléreuse mature qui réalise une sténose au sein de l'artère. C'est la lésion qui peut rester stable ou se compliquer en fonctions de différents paramètres. Souvent elle reste asymptomatique, mais elle peut à partir de 40 ans et de façon irrégulière provoquer des symptômes chroniques (artérite oblitérante des membres inférieurs, insuffisance coronarienne) ou aigus (infarctus du myocarde, AVC ischémique). On observera même des vaisseaux sanguins intra-plaque afin d'irriguer en nutriments et en oxygène toutes les structures de la plaque, aussi épaisse soit-elle.

2.3.2.4. Stade VI ou plus

A partir de là, soit la plaque peut se stabiliser, soit la plaque peut entraîner des complications. On peut décrire trois grands types de complications : la rupture de la chape fibreuse (VIa), l'hémorragie intra-plaque (VIb) et la thrombose (VIc) qui contribue de façon non négligeable à la progression de la plaque d'athérosclérose par incorporation de matériel hématique.

La complication de la plaque sera favorisée par une chape fibreuse fine et beaucoup de cellules inflammatoires et entraînera une plaque instable (fragile). Cet amincissement progressif de la chape fibreuse s'effectue par absorption de cholestérol et libération de cytokines pro-inflammatoires. A l'inverse, une chape fibreuse épaisse, protégera le cœur de la plaque et sera dite stable (figure 17).

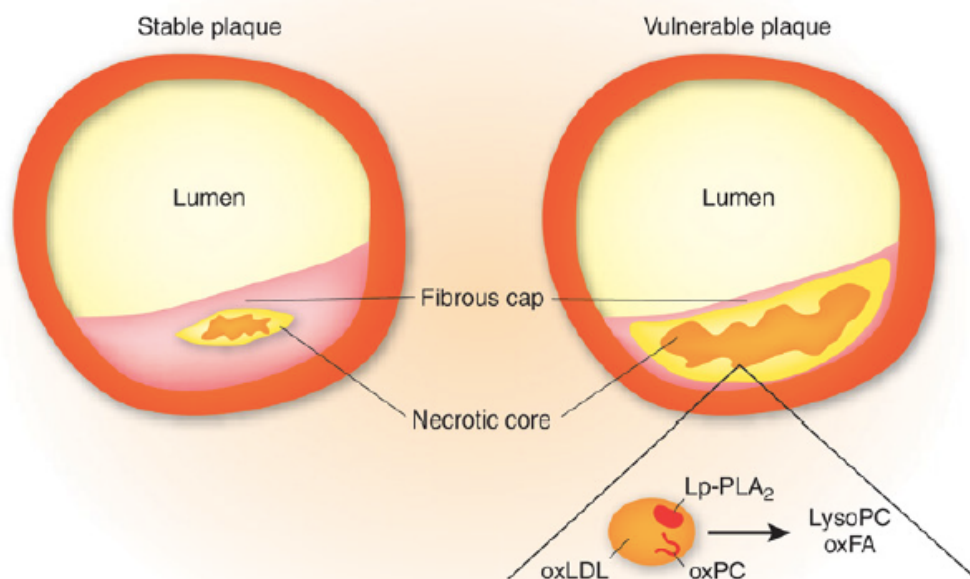


Figure 17 : Différences entre plaque stable et instable(33)

Une plaque instable, constituera un réel danger car elle pourra se rompre très facilement. La transformation de la plaque stable en plaque compliquée instable est le résultat de plusieurs phénomènes inflammatoires locaux tels que la thrombose ou la calcification. On observera différents facteurs déclenchants tels qu'un effort violent, une poussée hypertensive, une apoptose de cellules musculaires lisses ou un relargage de protéases issus des cellules spumeuses.

La rupture de la plaque sera très souvent associée à une thrombose. En effet la rupture de la plaque provoque une lésion artérielle qui entrainera un phénomène secondaire d'agrégation plaquettaire, obturant davantage la lumière artérielle.

2.3.3. Les mécanismes inflammatoires

Comme le suspectait Virchow en 1856 (34), l'athérosclérose a une composante inflammatoire faisant partie intégrante du mécanisme athéromateux. Depuis, les progrès réalisés dans la connaissance des mécanismes inflammatoires et immunitaires ont permis de placer l'inflammation au centre de la physiopathologie de l'athérosclérose. En effet, chaque étape du développement de l'athérosclérose fait intervenir des molécules de l'inflammation. L'analyse cellulaire des lésions athéroscléreuses permet de mettre en évidence la présence de quantités importantes de cellules immunitaires appartenant autant à l'immunité innée (monocytes-macrophages, cellules dendritiques) qu'à l'immunité acquise (lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes B). La phase initiatrice de la réaction inflammatoire est l'oxydation des LDL. En effet les LDL natives ne sont pas athérogènes et ce n'est qu'après avoir subi des modifications oxydatives qu'elles deviennent athérogènes. L'oxydation touche les acides gras insaturés principalement, et une fois débutée, elle se propage telle une réaction en chaîne sur les autres acides gras du LDL.

L'oxydation entraîne la formation de produits d'oxydation des lipides tels que le malondialdéhyde (MDA) ou le 4-hydroxynonéal (4-HNA) qui vont se lier avec des groupements lysines de l'apoprotéine B100 du LDL. Sont produits également des isoprostanes, isomères des prostaglandines, issus de l'attaque oxydante de l'acide arachidonique par le radical hydroxyle (35). Cette modification change la conformation de l'apo B100 qui ne pourra plus être reconnu par son récepteur hépatique. Des néo-épitopes apparaissent à la surface de l'apo B, responsable de la réaction immuno-inflammatoire au travers des deux composantes principales que sont l'immunité innée et l'immunité acquise. Ces mécanismes sont faits pour neutraliser et éliminer des agents du non-soi. Cependant ils seraient efficaces si nous étions confrontés à une hausse importante mais transitoire de LDL oxydés. Or en cas d'hypercholestérolémie, c'est-à-dire un niveau élevé chronique de LDL oxydés, la mise en jeu du système immunitaire est constamment sollicitée. Il devient rapidement dépassé et dérégulé, ce qui le rend acteur à part entière dans la physiopathologie. Le système de défense innée des macrophages est l'expression à leur surface de récepteurs PRR (Pattern Recognition Receptor) reconnaissant des antigènes habituellement présents dans notre environnement, portant des motifs fortement conservés au cours de l'évolution (virus, bactéries....), appelés PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern). Or, dans certaines situations, il existe des épitopes similaires aux PAMP à la surface des cellules lors d'ischémie, d'apoptose, d'oxydation... C'est ce qu'il se passe lorsqu'un LDL devient oxydé, il sera reconnu par les macrophages via les récepteurs scavenger.

Les lymphocytes T présentent des récepteurs TLR à leur surface, permettant de fixer des molécules du non soi telles que les LDL oxydés, à l'image des récepteurs scavengers sur les macrophages. Suite à la reconnaissance d'un LDLox par un récepteur TLR, le lymphocyte T activé sécrète des cytokines inflammatoires (TNF α , IL-6, IL-1...), des chémokines chémoattractantes (MCP-1...), des métalloprotéases matricielles (MMP), des facteurs de croissance, des molécules pro-thrombotiques (facteur tissulaire (FT) ou inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1)) et des radicaux libres de l'oxygène. Dans la cellule

endothéliale, la liaison des LDL oxydés au TLR active l'expression de facteurs proinflammatoires telle que des molécules d'adhésion à leur surface (E-sélectine, VCAM-1, ICAM-1) favorisant la diapédèse des cellules immunitaires circulantes.

Tous ces phénomènes activent et entretiennent l'inflammation locale chronique, déstabilise la plaque et augmentent le risque thrombotique. C'est pour cela qu'il est indispensable de réduire l'inflammation en diminuant et en régulant les facteurs de risques afin de limiter l'évolution de la maladie artérielle (36).

3. COMPLICATIONS DE L'ATHEROSCLEROSE

3.1. La sténose artérielle

3.1.1. Généralités

Une sténose artérielle est un rétrécissement de la lumière de l'artère. Les conséquences directes sont une diminution de l'afflux de sang et donc une hypoxie tissulaire, voire une souffrance d'organe par nécrose tissulaire. Les sténoses peuvent toucher tous les types d'artères entraînant une diversité de symptômes.

3.1.2. Pathologies associées

Au niveau des artères de gros calibre, les sténoses artérielles les plus fréquentes sont les sténoses carotidiennes et les sténoses de l'artère rénale.

La sténose de la carotide correspond par définition à une ou des plaques d'athérosclérose qui diminue l'afflux de sang. Cette plaque peut s'éroder et des fragments de la plaque d'athérome (embole) ou des caillots de sang formés à sa surface peuvent se libérer dans la circulation sanguine et aller en direction du cerveau, pouvant provoquer un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un accident ischémique transitoire (AIT).

La simple diminution de perfusion sanguine au niveau de la carotide diminue l'afflux de sang au niveau cérébral et cela peut avoir des répercussions sur de nombreuses fonctions telles que les sens, la cognition... c'est-à-dire une insuffisance circulatoire cérébrale. Il en est de même pour une sténose de l'artère rénale qui diminue le débit de sang artériel. Or, pour maintenir un débit de filtration glomérulaire correct en cas de diminution de la perfusion rénale, la résistance de l'artéiole efférente augmente via l'activation du système rénine-angiotensine, ce qui provoque une augmentation de la pression artérielle à un niveau systémique (qui est lui-même un facteur de risque de l'athérosclérose) (37). L'évolution naturelle de la sténose artérielle rénale conduit à une ischémie rénale progressive, avec une atrophie rénale.

D'autres atteintes peuvent apparaître au niveau des membres inférieurs par exemple, donnant une maladie appelée artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). L'AOMI ou artérite des membres inférieurs est la réduction du calibre artériel au niveau des membres inférieurs. Les symptômes sont une claudication intermittente c'est-à-dire une douleur à l'effort (marche rapide ou course à pied), mais absente au repos (sauf en cas d'évolution de la maladie). L'évolution de cette maladie peut entraîner une amputation au-dessus ou en dessous du genou (par nécrose des tissus non irrigués).

Il existe 4 stades évolutifs (classification de Leriche et Fontaine) :

- Stade 1 : artérite asymptomatique (aucun signe clinique, pas de douleurs)
- Stade 2 : claudication intermittente à la marche. L'artère sténosée n'arrive plus à oxygéner correctement les muscles.
- Stade 3 : douleur de décubitus c'est-à-dire au repos dans la journée ou le plus souvent la nuit, voire en permanence. L'artère sténosée n'arrive plus à perfuser correctement les muscles en position allongée.
- Stade 4 : troubles trophiques. Les muscles et les tissus ne reçoivent plus du tout d'oxygène, ce qui mène à la nécrose voire à la gangrène des tissus nécessitant l'amputation du membre.

3.2. La rupture de la plaque athéromateuse

3.2.1. Généralités

La rupture d'une plaque athéromateuse est une complication redoutée, car elle peut par embolie, occlure une artère et priver toute ou partie d'un ou des tissus d'oxygène et de nutriments.

La plaque athéroscléreuse en se fragmentant, expose son contenu aux éléments circulants du sang, ce qui provoque la formation d'un caillot sanguin. Selon la localisation de la plaque athéromateuse, la rupture peut exposer le patient à un risque plus ou moins important d'accident cardio-vasculaire aigu tel que l'infarctus du myocarde (IDM) ou un accident vasculaire cérébral (AVC) (figure 18). Mais des fragments de plaques peuvent circuler dans le sang et se déposer ailleurs dans le corps (figure 18), pouvant entraîner une atteinte des artères des membres inférieurs ou une ischémie chronique (angor ou angine de poitrine).

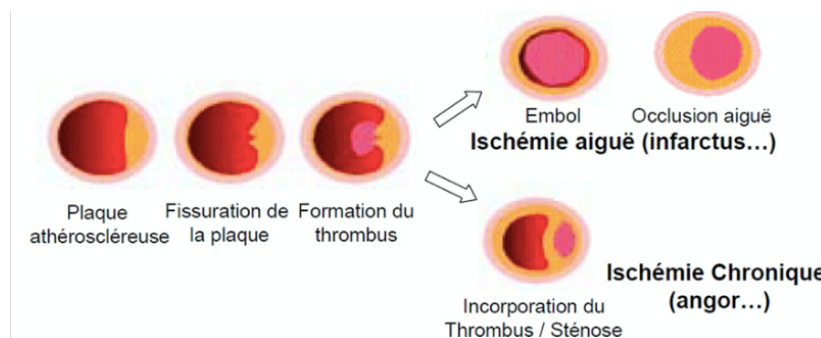


Figure 18: Évolution aiguë d'une thrombose athéromateuse(31)

3.2.2. Pathologies associées

3.2.2.1. L'AVC ischémique

Un accident vasculaire cérébral ischémique est un déficit neurologique soudain qui résulte d'une ischémie cérébrale focale associée à un infarctus cérébral définitif. Les différentes causes peuvent être une occlusion thrombotique des grandes artères ou une embolie cérébrale. L'embolie peut provenir d'une thrombose qui peut se former n'importe où dans l'arborescence artérielle cérébrale mais surtout sur des zones de turbulences, comme la bifurcation carotidienne. Le cœur peut être à l'origine de l'embolie en cas de pathologie particulière : fibrillation auriculaire, post-infarctus myocardique, prothèses valvulaires cardiaques etc.

Les symptômes les plus fréquents en cas d'AVC ischémique peuvent être : une faiblesse musculaire, une paralysie d'un ou plusieurs membres ou du visage, la plupart du temps d'un seul côté du corps (hémiplégie), une perte de sensibilité ou un engourdissement d'un ou plusieurs membres, une perte de la vision, des difficultés à parler, des troubles de l'équilibre ou de la coordination des membres, un mal de tête brutal et intense, inhabituel. Ces symptômes évoquent une urgence médicale absolue(38).

3.2.2.2. L'infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde est l'une des principales causes de morbi-mortalité dans les pays développés. Il s'agit d'une nécrose myocytaire secondaire à une occlusion d'une artère coronaire. La principale cause est la rupture ou l'érosion d'une plaque d'athérosclérose se compliquant d'un thrombus occlusif comme l'illustre la figure 19. Tous les facteurs de risques cardiovasculaires sont indirectement impliqués dans la rupture et l'activation de la coagulation. Nous les citerons au chapitre IV. La fréquence d'apparition de ce syndrome coronarien aigu augmente avec le vieillissement de la population et est plus importante chez les hommes que chez les femmes.

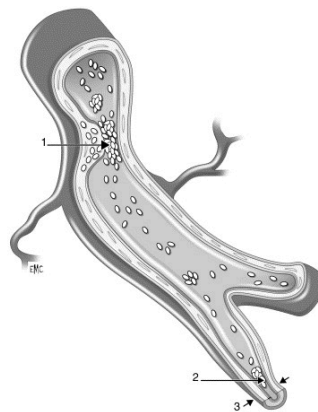


Figure 19 : Schéma d'une occlusion coronaire par des embolies suite à une rupture de plaque d'athérosclérose entraînant une ischémie myocardique(39).

Les plaques rompues ont la particularité d'être riches en cellules inflammatoires, en particuliers de macrophages activés. Elles ont également une néovascularisation adventicielle et intimale participant au recrutement des cellules inflammatoires.

3.2.2.3. L'embolie pulmonaire

La physiopathologie de l'embolie pulmonaire fonctionne sur le même principe que l'accident vasculaire cérébral ischémique et que l'infarctus du myocarde. C'est-à-dire qu'il s'agit d'une obstruction de l'artère pulmonaire ou une de ses branches, en général par un caillot sanguin. Ce caillot sanguin est souvent produit dans les membres inférieurs, migrant via la circulation veineuse pour atteindre d'abord le cœur, puis l'artère pulmonaire. Même si dans ce cas de figure, le caillot de sang formé est issu de la circulation veineuse (et non artériel), la finalité est la même et les facteurs de risques des maladies thrombo-emboliques veineux et d'un accident cardio-vasculaire aigu sont globalement les mêmes. Ainsi en travaillant la prévention de l'un, cela protège de l'autre également.

3.3. L'anévrisme

3.3.1. Généralités

L'anévrisme (figure 20) est une dilatation d'un vaisseau, avec une perte de parallélisme de ses parois (5). En augmentant le diamètre de la lumière artérielle à cause d'une plaque athéromateuse importante, l'artère peut perdre en élasticité et l'équilibre est rompu. L'anévrisme peut alors se rompre entraînant une hémorragie interne pouvant être fatale. Les anévrysmes les plus fréquents se situent au niveau cérébral. Un anévrisme cérébral non traité présente un risque de rupture, ce qui se traduit par un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) hémorragique. Une grande partie des anévrysmes sont dits athéromateux, mais cette pathologie a de nombreuses étiologies (40).

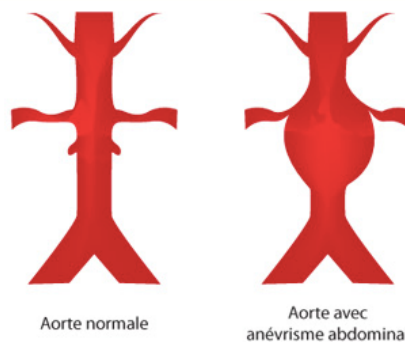


Figure 20: Anévrisme de l'aorte abdominale(41)

3.3.2. Pathologies associées

La conséquence la plus directe et évidente d'un anévrisme, notamment aortique est une mort imminente par hémorragie interne. Les anévrysmes cérébraux, eux, entraînent des céphalées importantes. Ces anévrysmes peuvent être diagnostiqués par échographie.

CHAPITRE II : TRAITEMENT PAR LES STATINES

1. Les statines

1.1. Histoire des statines

C'est dans les années 1960 que l'on comprit davantage le métabolisme du cholestérol et que l'on définit une cible thérapeutique essentielle de sa synthèse. En effet, alors qu'une grande partie du cholestérol de notre organisme est issu d'une synthèse de novo, des travaux avaient montré une régulation entre l'absorption intestinale et la synthèse hépatique de cholestérol : lorsque l'apport en cholestérol alimentaire est important, une régulation négative s'effectue sur la synthèse de cholestérol, par une enzyme clé : l'HMG-CoA réductase catalysant la conversion de la 3-hydroxy-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) en mévalonate dans la cascade de la biosynthèse du cholestérol.

C'est en 1971 que des chercheurs japonais (Akira Endo et Masao Kuroda) ont débuté leurs recherches d'inhibiteurs d'HMG-CoA réductase d'origine microbienne. Ils isolèrent après de nombreux essais, des cristaux de compactine (rapidement nommé mévastatine) à partir d'une souche de *Penicillium citrinum*. Par la suite, des essais ont été réalisés chez certaines espèces (lapin, singe, chien, rat) et les résultats furent concluants quant à la diminution de la

concentration de LDL-cholestérol (sauf pour le rat chez qui l'inhibition de l'enzyme induit une induction massive de l'HMG-CoA réductase au niveau hépatique, ce qui ne fut élucidé qu'en 1980).

Parallèlement, Michel Stuart Brown et Joseph Leonard Goldstein découvrirent le récepteur aux LDL en s'apercevant que l'activité HMG-CoA réductase était réduite par un apport important de LDL alimentaire.

La compactine fut ensuite développée par une firme japonaise Sankyo en 1976 afin de traiter une hypercholestérolémie familiale homozygote. Puis Merck débuta en accord avec la firme Sankyo, des recherches pour trouver d'autres inhibiteurs d'HMG-CoA réductase. Elle trouva alors la lovastatine à partir de souches d'*Aspergillus terreus*, en parallèle de la découverte de lovastatine à partir de *Monascus ruber* par la firme japonaise.

Ultérieurement, il fut trouvé que la lovastatine était produite par d'autres sources naturelles telle que le champignon Oyster mushrooms et dans la levure rouge de riz.

Les études cliniques de Merck et Sankyo furent stoppées en septembre 1980 suite à une toxicité animale. Ces études furent reprises en 1982 aux Etats-Unis, avec le soutien de Brown et Goldstein qui obtinrent peu de temps après le prix Nobel de médecine pour leur travail sur le récepteur aux LDL.

La lovastatine fut alors commercialisée en 1987 aux Etats-Unis. Par la suite une statine semi-synthétique à partir de lovastatine fut développée telle que la simvastatine (ajout d'un groupement méthyle sur la chaîne latérale ester, inhibant alors 2 à 3 fois plus que la lovastatine). La pravastatine fut synthétisée à partir de mévastatine par transformation microbienne grâce à *Streptomyces carbophilus*. Des statines totalement synthétiques furent développées à partir d'un mélange racémique telle que la fluvastatine et par la suite des énantiomères purs, à savoir l'atorvastatine, la rosuvastatine et la pitavastatine (42). Ces molécules sont présentées dans la figure 21.

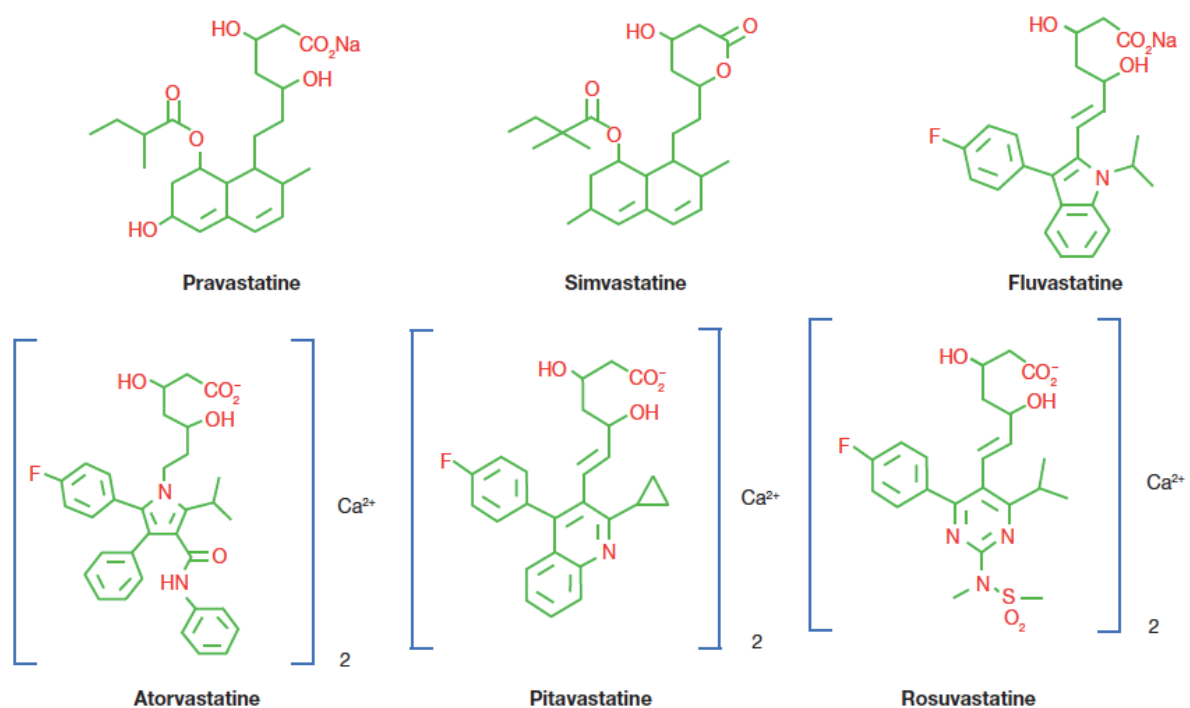


Figure 21 : Structures chimiques des statines semi-synthétiques et synthétiques(42)

1.2. Mécanisme d'action des statines

Les statines sont des traitements hypolipémiants de première intention lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire (après application des règles hygiéno-diététiques durant au moins 3 mois). Nous allons voir dans cette partie le mécanisme d'action détaillé des statines.

Les statines permettent de diminuer la concentration de cholestérol plasmatique. Plus précisément, elles diminuent de façon significative la concentration de LDL-cholestérol de 20 à 50% et augmentent légèrement les concentrations de HDL-cholestérol (5 à 10%)(43).

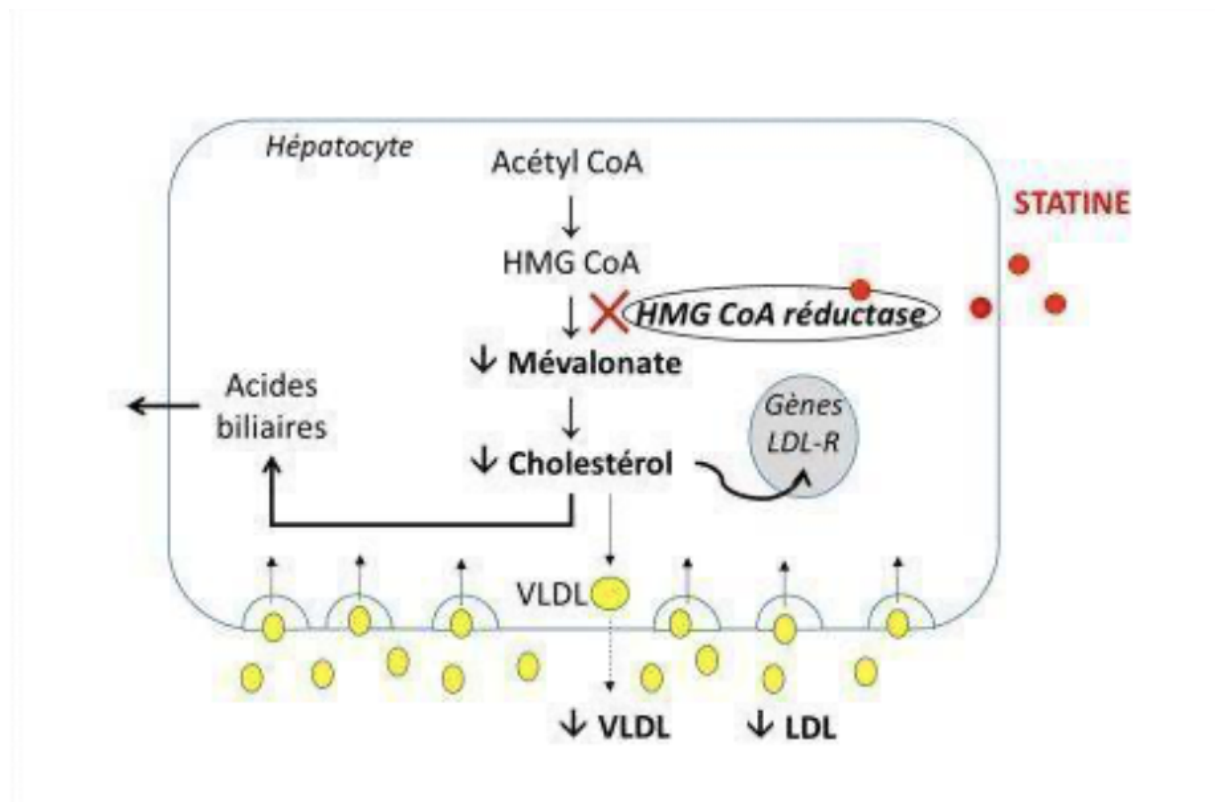


Figure 22: Mécanisme d'action d'une statine(44)

Les statines agissent en inhibant de façon réversible et compétitive l'enzyme 3-hydroxy-3méthylglutaryl-coenzyme-A réductase (HMG-CoA réductase) au niveau hépatique (figure 22). L'HMG-CoA réductase contrôle la synthèse hépatique du cholestérol en transformant l'hydroxy-méthyl-co-enzymeA en acide mévalonique (ou mévalonate), précurseur des stérols (45).

L'analogie de structure entre une statine et l'HMG-CoA vient du cycle lactone, qui, lorsqu'il est hydrolysé en chaine hydroxyacide chez une statine, permet la fixation sur l'HMG-CoA réductase (figure 23). Seule la simvastatine possède un cycle lactone fermé, qui nécessitera alors une métabolisation afin d'obtenir un cycle lactone ouvert. C'est alors une prodrogue.

Ainsi, chaque statine présente dans sa structure chimique une séquence dont la conformation spatiale reproduit celle de l'HMG-CoA leur permettant d'inhiber l'HMG-CoA réductase de façon compétitive en empêchant ainsi la production de cholestérol endogène.

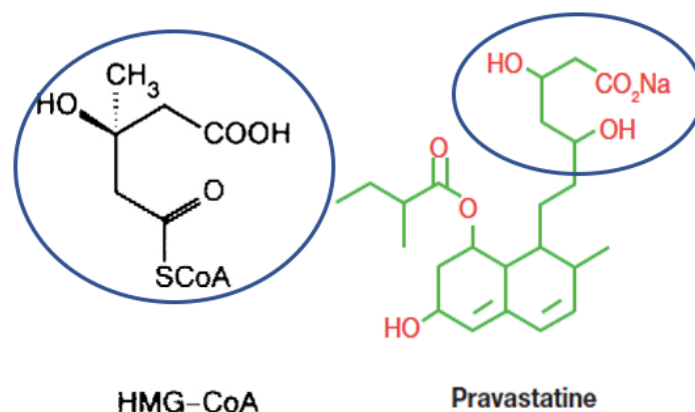


Figure 23 : Similitude entre l'HMG-CoA et la pravastatine (46)

Parallèlement la réduction de la synthèse hépatique de cholestérol par les statines entraîne une augmentation de l'expression des récepteurs membranaires aux LDL à haute affinité à la surface des hépatocytes, ce qui contribue à la diminution de la concentration de LDL sanguin. Les statines diminuent donc les concentrations de LDL et de VLDL plasmatiques.

Outre l'effet hypolipémiant, d'autres effets tels que les effets pléiotropes des statines apparaissent. Ils peuvent se traduire par des effets anti-inflammatoires, des effets anti-oxydants, des effets anti-thrombotique ainsi que des effets favorables sur la dysfonction endothéliale (42). Les fonctions de l'HMG-CoA réductase ne se réduisent pas à la synthèse de cholestérol. Son inhibition peut ainsi altérer le métabolisme énergétique des muscles squelettiques en interagissant avec l'AMP kinase ou en diminuant les niveaux de certaines coenzymes mitochondriales telles que l'ubiquinone (coenzyme Q10), qui est impliqué dans la chaîne respiratoire et l'oxydation des acides gras (47). L'HMG-CoA réductase joue également un rôle indirect dans les voies de signalisation de la synthèse et de la dégradation des protéines musculaires, en contribuant à certaines modifications post-traductionnelles telles que la prénylation (qui permet à un acide gras de se combiner avec un résidu cystéine) assurant l'ancrage de la protéine à la membrane cellulaire.

1.3. Pharmacocinétique

A ce jour les statines commercialisées en France sont la pravastatine (Vasten® 10 mg ; 20mg ; 40 mg), la fluvastatine (Lescol® LP 80mg), la simvastatine (Zocor® 20 mg ; 40 mg), l'atorvastatine (Tahor 10mg ; 20mg ; 40mg ; 80 mg) et la rosuvastatine (Crestor® 5 mg ; 10 mg ; 20mg). Les statines diffèrent dans leur absorption, leur biodisponibilité, leur liaison aux protéines plasmatiques, leur excrétion et leur solubilité. Elles sont toutes administrées par voie orale sous forme active, sauf la simvastatine qui doit être activée par hydrolyse non

spécifique par des carboxyestérases présente au niveau intestinal (48). Le taux d'absorption varie de 20 à 98%. Elles possèdent un fort effet de premier passage hépatique. Toutes les statines (sauf la pravastatine) ont un métabolisme hépatique important via les cytochromes CYP450 : CYP3A4 (simvastatine, atorvastatine), CYP2D6 et CYP2C9 (fluvastatine, rosuvastatine) ce qui peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Certains métabolites de la simvastatine et de l'atorvastatine ont une activité pharmacologique anti-HMGCoA réductase, et joue donc un rôle non négligeable dans l'efficacité thérapeutique de ces médicaments.

1.4. Contre-indications des statines

Les statines sont contre-indiquées dans les situations suivantes (49):

- Myopathie
- Polynévrite
- Insuffisance hépatique aigue
- Élévation prolongée des transaminases sériques
- Affection hépatique évolutive
- Grossesse, allaitement

L'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication pour les statines sauf pour la rosuvastatine. Sa posologie doit être adaptée en fonction du débit de filtration glomérulaire.

1.5. Interactions médicamenteuses

La majorité des interactions médicamenteuses liées aux statines se produisent au niveau du métabolisme hépatique, vis-à-vis des enzymes du CYP450 et au niveau intestinal, vis-à-vis de la glycoprotéine P (P-gp). Le métabolisme hépatique permet de transformer les statines, molécules liposolubles, en métabolites hydrosolubles qui pourront être éliminés par l'organisme. Deux étapes permettent la transformation du médicament, la première implique les enzymes du CYP450 (phase I) et la deuxième, les enzymes de conjugaison (UGT) (phase II). C'est la phase I qui est impliquée dans les mécanismes d'interactions médicamenteuses.

Toute substance qui inhibe ou stimule des enzymes du CYP450 est susceptible d'interagir avec une statine. Lors de l'induction enzymatique, l'inducteur induit soit un sous-dosage du médicament, soit une diminution de son efficacité. L'inhibiteur enzymatique induit, à l'inverse, une augmentation des concentrations plasmatiques et donc un susceptible surdosage en médicament.

L'atorvastatine et la simvastatine vont interagir avec les modulateurs du CYP3A4, la fluvastatine et la rosuvastatine avec ceux du CYP2C9. De ce fait, nous retrouvons les interactions suivantes :

- L'atorvastatine et la simvastatine seront contre-indiquées en cas d'association à un inhibiteur puissant du CYP3A4 : l'itraconazole, le kétoconazole, les macrolides (sauf spiramycine), les antiprotéases (ritonavir). Ils diminuent le métabolisme des statines entraînant une augmentation des concentrations en statines. Le risque d'effet indésirable est majoré, en particulier celui de la rhabdomyolyse. Dans cette situation, la statine doit être arrêtée ou changée le temps du traitement. Le jus de pamplemousse, les antidépresseurs ISRS (fluoxétine, paroxétine), les inhibiteurs calciques d'action

cardiaque, la cimétidine et le triclabendazole sont également des inhibiteurs enzymatique du CYP3A4 (49).

- L'atorvastatine et la simvastatine seront fortement déconseillées en association à des inducteurs puissants du CYP3A4 : millepertuis, antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, primidone, phénytoïne, fosphénytoïne), antituberculeux (rifampicine, rifabutine) et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) tels que l'éfavirenz et la névirapine. D'autres substances sont aussi inducteurs tels que l'alcool, le tabac et la griséofulvine. Ici, le risque de l'association avec des inducteurs du CYP3A4 est une moindre efficacité du traitement hypolipémiant.
- Toutes les statines sont déconseillées en association à des fibrates et à l'acide nicotinique. L'association concomitante de ces molécules majore le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.

1.6. Les différentes statines commercialisées en France

1.6.1. La simvastatine

La simvastatine est commercialisée seule sous la spécialité Zocor® en 20 ou 40 mg comme présenté dans le tableau 4. C'est un médicament appartenant à la liste I des substances vénéneuses et remboursé à 65% par l'assurance maladie en France. La spécialité Lodalas® contenant de la simvastatine à 20 ou 40 mg n'est plus commercialisée depuis le 30 juin 2014 (50).

Tableau 4 : Liste des spécialités commercialisées en France contenant de la simvastatine

Spécialités	Laboratoire	Présentations
Zocor®	MSD France	20 ou 40 mg
Inegy® (association à l'ézétimibe)	MSD France	10/20 mg ou 10/40 mg

La spécialité Zocor® est indiquée dans le traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes lorsque les traitements non pharmacologiques ne sont pas suffisants, et dans le traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes en complément d'autres traitements. La spécialité Inegy® est également indiquée dans le traitement des hypercholestérolémies familiales ou d'une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée c'est-à-dire lorsque l'utilisation d'une statine seule est insuffisante ou lorsque le patient reçoit déjà une statine et de l'ézétimibe. L'association de deux molécules en un seul comprimé augmente l'observance des patients et l'on choisira lorsque c'est possible ces associations de molécules. Inegy® est également indiqué dans le traitement des hypercholestérolémies familiales homozygote en association au régime et également dans la prévention des accidents cardio-vasculaire pour réduire le risque d'évènement cardio-vasculaire chez les personnes ayant une maladie coronarienne avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA).

La simvastatine est déconseillée avec l'association de fibrates, sous peine d'une augmentation du risque d'atteinte musculaire y compris de rhabdomyolyse. De plus il existe une interaction entre le gemfibrozil et la simvastatine augmentant les concentrations plasmatiques de simvastatine.

1.6.2. La pravastatine

Tableau 5 : Liste des spécialités commercialisées en France contenant de la pravastatine

Spécialités	Laboratoire	Présentations
Vasten®	Sanofi-Aventis France	10, 20 ou 40 mg

La pravastatine est commercialisée sous le nom de Vasten® en 10, 20 et 40 mg et ses différents génériques (tableau 5). La spécialité et ses génériques sont des médicaments de liste I et sont remboursés à 65% par l'assurance maladie en France.

La pravastatine est indiquée dans le traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes en complément d'un régime alimentaire adapté. Elle est également indiquée en prévention primaire d'un accident cardiovasculaire lorsque l'hypercholestérolémie est modérée ou importante et que le patient est exposé à un fort risque d'accident cardiovasculaire, mais également en prévention secondaire d'un infarctus du myocarde ou d'un angor stable avec un taux de cholestérolémie normal ou élevé. Cette statine peut également être prescrite dans le cadre d'une hyperlipidémie post-transplantation chez des patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe. En cas d'hypercholestérolémie, la dose quotidienne recommandée est de 10 à 40 mg par jour à prendre le soir (pendant ou après le repas). Les premiers effets peuvent se voir après 4 semaines de traitement (51).

1.6.3. L'atorvastatine

Tableau 6 : Liste des spécialités commercialisées en France contenant de l'atorvastatine

Spécialités	Laboratoire	Présentations
Tahor®	Pfizer France	10 mg ; 20 mg ; 40 mg ; 80 mg
Caduet® (association avec amlodipine)	Pfizer France	10/10 mg ; 5/10 mg
Liptruzet® (association avec ézetimibe)	Organon-France	10/10 mg , 10/20 mg ; 10/40 mg ; 10/80 mg
Reselip® (association avec ézetimibe)	Bouchara-Recordati	10/10 mg , 10/20 mg ; 10/40 mg ; 10/80 mg

L'atorvastatine est commercialisée seule dans la spécialité Tahor® et ses génériques, mais aussi en association à l'ézetimibe dans deux spécialités différentes que sont Liptruzet® et Reselip® récemment commercialisé (tableau 6). Elle est également associée à l'amlodipine, un antihypertenseur inhibiteur calcique dans la spécialité Caduet®. Toutes ces spécialités sont des médicaments de liste I et sont remboursés à 65% par la sécurité sociale.

Tahor® est indiqué dans le traitement des hypercholestérolémies mais également en prévention primaire des accidents cardio-vasculaire. Tahor® peut être utilisé chez les enfants et adolescents de plus de 10 ans lorsque le régime alimentaire n'a pas été suffisant (52).

Liptruzet® est indiqué dans le traitement des hypercholestérolémies primaires ou une dyslipidémie mixte chez qui le traitement précédent n'a pas suffi à contrôler la cholestérolémie (statine seule ou association d'une autre statine et de l'ézetimibe), mais

également dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients coronariens avec antécédents de SCA (syndrome coronarien aigu). Cette association est aussi indiquée dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'un régime alimentaire adapté. Les spécialités Reselip[®], associations fixes d'ézétimibe (10 mg) et d'atorvastatine (10, 20, 40 ou 80 mg), sont, en complément d'un régime alimentaire, des médicaments de 2^{ème} intention indiqués dans le traitement de substitution chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte déjà contrôlée par l'ézétimibe et l'atorvastatine administrées de façon concomitante à la même posologie. Reselip[®] a un SMR important mais un ASMR absent (il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la prise concomitante de ses deux principes actifs aux mêmes posologies) (53).

La spécialité Caduet[®] est indiquée dans la prévention des événements cardio-vasculaires chez des patients hypertendus ayant 3 facteurs de risques cardiovasculaires associés, avec un cholestérol normal ou modérément élevé sans maladie coronaire avérée (54).

1.6.4. La rosuvastatine

Tableau 7 : Liste des spécialités commercialisées en France contenant de la rosuvastatine

Spécialités	Laboratoire	Présentations
Crestor [®]	AstraZeneca	5 mg, 10 mg, 20 mg
Liporosa [®] (association à l'ézétimibe)	Servier	10/10 mg ; 20/10 mg
Suvreza [®] (association à l'ézétimibe)	Sanofi-Aventis France	10/10 mg ; 20/10 mg
Twicor [®] (association à l'ézétimibe)	Mylan	10/10 mg ; 20/10 mg

Crestor[®] est la seule spécialité contenant uniquement de la rosuvastatine, toutes les autres sont des associations contenant de la rosuvastatine et de l'ézétimibe (tableau 7). Crestor[®] est indiqué dans le traitement de l'hypercholestérolémie pure ou des dyslipidémies mixtes chez les adultes, adolescents et enfants âgés de plus de 6 ans en complément d'un régime alimentaire lorsque celui-ci n'a pas été suffisant. Il est également indiqué chez les mêmes individus en cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote lorsque les traitements précédents n'ont pas été suffisants. Comme les autres statines, la rosuvastatine est indiquée dans la prévention primaire des accidents cardio-vasculaires en complément de la correction des autres facteurs de risques (55).

1.6.5. La fluvastatine

Tableau 8 : Liste des spécialités commercialisées en France contenant de la fluvastatine

Spécialités	Laboratoire	Présentations
Lescol [®]	Novartis Pharma	LP 80 mg

A ce jour, il n'existe plus que la spécialité Lescol[®] contenant de la fluvastatine (tableau 8). C'est un médicament remboursé à 65% par la sécurité sociale en France. Lescol[®] est indiqué dans

le traitement des dyslipidémies (hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte) en complément d'un régime alimentaire adéquate et d'une activité physique suffisante. Il est également indiqué dans la prévention secondaire des accidents cardiaques majeurs chez les adultes atteints de maladie coronarienne après angioplastie coronarienne percutanée (56).

2. Intérêt des statines dans le traitement de l'athérosclérose

2.1. Stratégie thérapeutique

L'hypercholestérolémie étant un facteur de risque majeur initiant et entretenant l'athérosclérose. Sa prise en charge est mixte, par des règles hygiéno-diététiques et des thérapeutiques médicamenteuses variées. Parmi les traitements médicamenteux de l'athérosclérose, les statines ont révolutionné la prise en charge depuis leur apparition dans les années 1990. Elles sont prescrites en prévention primaire ou secondaire des événements cardiovasculaires et diminuent la mortalité toute cause confondue de 10 à 15% avec une diminution du risque relatif aux alentours de 30% pour les pathologies coronariennes (45).

2.1.1. Estimation du risque cardiovasculaire (RCV)

L'estimation du risque cardiovasculaire est essentielle lors de la prise de décision pour introduire un traitement préventif dont l'objectif sera de contrôler certains facteurs de risques cardiovasculaires. En pratique clinique, la quantification par le praticien du risque global d'un individu est assez approximative parce qu'il est très difficile d'intégrer le poids de l'ensemble des facteurs de risque et de leurs interactions. Il est alors préférable de recourir à une quantification plus objective et plus reproductible du risque à l'aide d'équations basées sur un modèle statistique. Le praticien aura besoin d'un examen d'anomalie lipidique pour l'aider à définir le risque cardio-vasculaire.

Cette exploration doit être recherchée chez :

- Les hommes à partir de 40 ans
- Les femmes à partir de 50 ans ou ménopausées
- Lors d'une prescription d'une contraception hormonale oestroprogestative (pilule, patch, anneau), une glycémie à jeun doit y être associée (57)

Au-delà de 80 ans un dépistage d'une anomalie lipidique n'est pas justifié.

Il y a encore peu de temps, on évaluait le risque cardiovasculaire (RCV) par la sommation des facteurs de risques, ce qui en soi n'était pas une mauvaise idée mais tous les facteurs pris en compte avaient la même pondération dans l'équation, ce qui est totalement imprécis par rapport à la réalité.

Il existe plusieurs modèles permettant d'estimer le risque cardiovasculaire. Le modèle SCORE est surtout utilisé dans les pays européens, notamment en France. Le modèle Framingham, premier de tous à avoir été modélisé, est utilisé aux Etats-Unis. Il en existe d'autres mais nous ne les citerons pas dans ce texte.

2.1.1.1. Le modèle SCORE

Dans ses recommandations, la HAS préconise l'utilisation de la table SCORE. La table SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) publiée en 2003 est un modèle européen construit sur plusieurs cohortes de plus de 200 000 patients européens suivis pendant 10 ans et appartenant à onze pays dont la France. SCORE calcule le risque absolu de décès à 10 ans par cause cardiovasculaire des individus européens en prenant en compte l'âge, le sexe, le cholestérol total, le tabagisme et la pression artérielle systolique comme le présente l'annexe 1. En revanche cette équation ne prend pas en compte le diabète, les fractions de LDL et de HDL-cholestérol.

Elle distingue deux zones principales : risque cardiovasculaire élevé ou faible. Plus précisément elle définit un risque faible s'il est inférieur à 1% de risque de décès par cause cardiovasculaire à dix ans, un risque modéré entre 1 et 5%, élevé entre 5 et 9% et très élevé s'il est supérieur à 10%.

Cependant SCORE surestime le risque du diabète, immédiatement placé à haut risque, mais il néglige également la morbidité et ne tient pas compte du poids, or l'obésité est un facteur de risque majeur. Il ne prend pas en compte non plus la précarité socio-économique, un syndrome métabolique, des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires et des patients asymptomatiques avec athérosclérose préclinique documentée. Enfin, il n'estime le risque que sur une tranche d'âge de 35 à 65 ans. Selon la HAS, il est recommandé en prévention primaire d'évaluer le risque cardiovasculaire selon la table SCORE comme indiqué dans la figure 28, hormis pour les patients diabétiques, insuffisantes rénaux chroniques, hypertendus sévères (TA > 180/110 mmHg) ou atteints d'hypercholestérolémie familiale. En prévention secondaire, le patient est directement classé au niveau de risque très élevé (voir figure 32).

Récemment, deux nouvelles versions du modèle SCORE ont été publiées : SCORE2 et SCORE2-OP (pour personnes âgées). SCORE2 est un nouvel algorithme calibré pour prédire le risque de première apparition de maladie cardio-vasculaire sur 10 ans chez la population européenne (annexe 2). En effet SCORE a été élaboré en 1986 et n'a pas été recalibré pour les taux de maladies cardio-vasculaires contemporains. Pour remédier à cela, SCORE2 permet d'estimer le risque fatal et non-fatal à 10 ans chez les personnes européennes sans antécédents de maladies cardio-vasculaires âgé de 40 à 69 ans (58).

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

Figure 24: Valeurs cibles de LDL-c à atteindre en fonction de son risque cardiovasculaire(57)

2.1.1.2. Le modèle de Framingham

Le modèle de Framingham est tiré d'une étude observationnelle de cohorte réalisée aux États-Unis chez 5345 hommes et femmes de 30 à 74 ans, suivit pendant 12 ans dans les années 1970. A partir de 1971, 5124 patients descendants de la première cohorte ont été inclus (Offspring Framingham cohort) et plus récemment une troisième génération (Framingham Heart study). C'est la première étude ayant cherché à modéliser le risque à partir d'un ensemble de facteur de risque. Le modèle initial de Framingham permet de calculer séparément le risque coronarien et le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) sur un horizon de 5 ou 10 ans. Ce dernier prend en compte 7 variables indépendantes (59) :

- Age
- Sexe
- Pression artérielle systolique
- Rapport HDL-cholestérol sur cholestérol total
- Tabac
- Diabète
- Hypertrophie ventricule gauche (HVG)

Cependant l'HVG étant rare dans la population générale, la prédiction du risque est assortie d'un intervalle de confiance très large. Pour cette raison, un nouveau modèle a été introduit en 1998, ne prenant plus en compte l'HVG en facteur de risque. Ces modèles (principalement le modèle d'estimation du risque d'accident coronarien) sont performants pour classer les patients et prédire un risque d'accident cardio-vasculaire à 5 ou 10 ans. Les résultats issus des études portées en France, en Espagne et en Allemagne suggèrent que la division du chiffre de

RCV global estimé par un facteur constant entre 1,5 et 2 est suffisant pour la calibration. En effet il est nécessaire de réajuster le RCV chez les populations dont la prévalence des maladies cardio-vasculaire est plus faible.

2.1.2. Prescription d'une statine en prévention primaire

La prévention primaire en pathologie cardiovasculaire concerne les sujets qui ont des facteurs de risques identifiés sans maladie cardiovasculaire déclarée sur le plan clinique. Parmi les facteurs de risque, l'hyperlipidémie constitue un point majeur à cibler. Comme expliqué précédemment, un bilan lipidique doit être mené et consiste en l'exploration d'une anomalie lipidique à jeun comportant la détermination des concentrations en cholestérol total (CT), des triglycérides (TG), des HDL-c et permet le calcul du LDL-cholestérol (LDL-c) par la formule de Friedwald si les triglycérides sont inférieurs à 4g/L.

En prévention primaire, l'instauration d'un traitement hypolipémiant ne s'effectue habituellement que si la concentration de LDL-cholestérol ne s'est pas normalisée par des règles hygiéno-diététiques après 3 mois. Il est important de rappeler que la poursuite du régime est nécessaire également lors de l'instauration d'un traitement hypocholestérolémiant.

Après instauration d'une statine, on effectuera un suivi biologique 8 semaines après le début du traitement (+/- 4 semaines) et après les changements de posologie, puis de façon annuelle une fois l'objectif atteint. Un bilan hépatique sera effectué au préalable du traitement par statine et également 8 à 12 semaines après le début du traitement ou après tout changement de posologie. Une augmentation des enzymes hépatiques supérieures à trois fois la normale est tolérée avec un traitement par statine.

Le traitement hypocholestérolémiant par statine se choisit en fonction du risque cardiovasculaire du patient. Le pourcentage de réduction de la cholestérolémie souhaitée est estimé par l'écart entre la concentration actuelle de LDL-c et la valeur à atteindre (selon le niveau de risque), divisé par la concentration actuelle de LDL-c. Si l'écart entre la concentration actuelle de LDL-c et la valeur cible à atteindre est importante, on peut utiliser d'emblée une statine « puissante ». De ce fait, le choix de la molécule dépend du pourcentage de réduction visée.

Les statines sont classées avec un pouvoir faible (10-30%), modéré (31-40%) et élevé (> 40%) de réduction du taux de LDL-c. Un doublement de la dose de statine conduit à une diminution supplémentaire du taux de LDL-c de 4 à 6%(45).

Aujourd'hui, le critère principal de l'objectif thérapeutique reste la diminution du taux de LDL-c. La prescription doit privilégier des molécules pour lesquelles des données d'efficacité cliniques et biologiques sont disponibles. Ainsi, lorsqu'un traitement hypolipémiant est justifié en prévention primaire, la pravastatine et la simvastatine sont les molécules les mieux évaluées en termes de décès et d'accidents cardiovasculaires avec un meilleur profil de tolérance (60,61).

Cependant d'autres molécules ont une indication en prévention primaire :

- La simvastatine et l'atorvastatine, chez le diabétique à haut risque cardio-vasculaire
- La rosuvastatine chez les patients à haut risque cardio-vasculaires, hors diabète

Le recours aux statines en prévention primaire est discuté et les avis divergents. L'adhésion générale à une statine prescrite en prévention secondaire est beaucoup plus importante que

lors d'une prévention primaire, où les données dans des études sur les statines sont solides pour les patients à haut risque, mais plus faibles pour les risques intermédiaires et quasiment inexistantes pour des patients à faible risque (62). Les recommandations françaises et internationales sont unanimes sur l'intérêt de traiter par statine les patients en prévention primaire à haut risque cardiovasculaire et les patients en prévention secondaire. Elles recommandent également de privilégier des actions alternatives, en particulier les mesures hygiéno-diététiques chez les patients à risque cardiovasculaire faible. Cependant il ne faut pas oublier que les mesures hygiéno-diététiques (arrêt du tabagisme, limitation de l'alcool, pratique d'une activité physique régulière, consommer des fruits et des légumes, augmenter ses apports en oméga 3...) doivent aussi et surtout s'appliquer durant un traitement hypocholestérolémiant.

Concernant la prescription de statines en prévention primaire chez les personnes âgées de 75 ans et plus, les avis divergent également. La plupart des grandes études étudiant les statines en prévention secondaire n'ont qu'une part modeste de participants âgés de plus de 75 ans. C'est une limitation méthodologique importante. Une analyse secondaire de ces études montre que l'efficacité des statines chez les patients âgés est au moins similaire à celle observée chez les moins de 65 ans. L'avancée en âge s'accompagnant d'une augmentation rapide de l'incidence d'événements cardiovasculaires (figure 25). Cependant les effets indésirables notamment musculaires (myalgies) et les interactions médicamenteuses sont d'autant plus fréquente chez une population plus âgée, peut être expliquée par une diminution de la fonction rénale répandue et une polymédication fréquente. Mais l'on ne peut affirmer avec ces hypothèses que telle ou telle statine est plus adéquate chez une population âgée de plus de 75 ans.

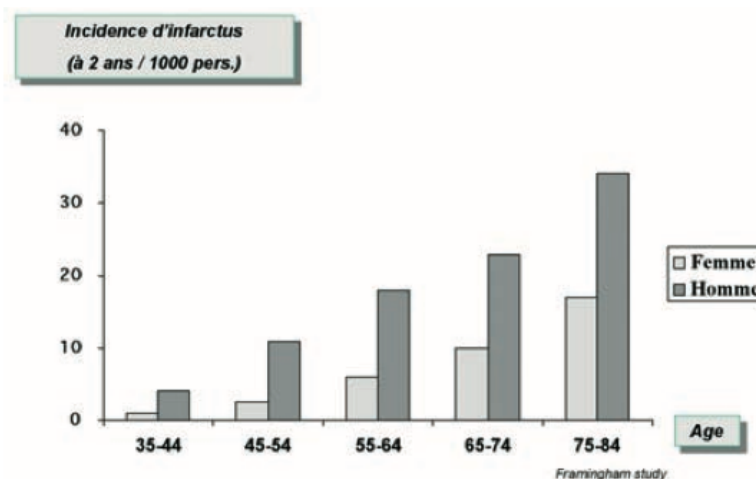


Figure 25: Augmentation de l'incidence d'événements cardiovasculaires avec l'avancée en âge : l'exemple de l'infarctus du myocarde dans l'étude de Framingham

Deux études ont ciblé plus spécifiquement une population âgée. Tout d'abord, l'étude PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk), étude randomisée (pravastatine 40 mg par jour VS placebo) ciblé une population de 70 à 82 ans (2804 hommes et 3000 femmes avec maladies cardiovasculaires ou facteurs de risque cardiovasculaires importants tels qu'hypertension, tabagisme ou diabète) sur 3,2 ans, a confirmé l'efficacité

d'un traitement par statines dans cette tranche d'âge en prévention primaire ou secondaire (63,64).

Ces résultats ont également été confirmés par la seconde étude, l'étude HPS (Heart Protection Study) étudiant l'efficacité de la simvastatine (40 mg par jour) sur un échantillon de 20 536 personnes (dont 5805 sujets avaient plus de 70 ans) : les patients se voyaient prendre soit de la simvastatine en association avec des antioxydants, soit simvastatine ou les antioxydants seuls soit un double placebo. L'étude conclue qu'un bénéfice existe quel que soit le sexe, l'âge et le niveau de LDL-initial(64,65).

Mais ce ne sont que ces quelques études qui montrent l'efficacité des statines en prévention primaire et cela ne suffit pas à intégrer de nouvelles recommandations concernant l'instauration des statines chez les personnes âgées de plus de 75 ans au vu du faible nombre de sujets. Selon l'ANSM en 2012, les possibilités d'extrapolations des résultats étaient limitées chez le sujet âgé. Les recommandations de l'American College of Cardiology de 2013 préconisent la prudence chez les sujets âgés de plus de 75 ans et de faire appel au bon sens à partir d'une balance bénéfices/risques avant de prescrire une statine.

Ainsi, selon le VIDAL, les résultats d'essais thérapeutiques entre 70 et 80 ans incitent à penser que l'efficacité et la tolérance sont proches de celles observées chez les sujets plus jeunes. Au-delà de 80 ans, les interventions médicamenteuses doivent être limitées à la prévention secondaire. En prévention primaire, ne prolonger un traitement médicamenteux que si le patient a plusieurs facteurs de risque, si son espérance de vie n'est pas réduite par une autre pathologie, si l'on a pris en charge les autres facteurs de risque réversibles et si les prescriptions n'entraînent ni effets indésirables, ni interactions médicamenteuses. Il n'est pas recommandé de débiter un traitement en prévention primaire après 80 ans. Il n'y a pas de recommandation actuelle concernant l'instauration ou la non-instauration d'un traitement médicamenteux en prévention primaire chez un patient de 70 à 80 ans(66).

2.1.3. Prescription d'une statine en prévention secondaire

La prévention secondaire en pathologie cardiovasculaire concerne les patients qui ont déjà subi un accident cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral...). Chez ces patients, le risque cardiovasculaire est évidemment élevé et l'on prescrira une statine de forte puissance d'emblée afin d'éviter la récurrence d'un accident cardiovasculaire(45). L'indication des statines est donc validée en prévention secondaire et la HAS a retenu en 2012 trois molécules qui ont fait la preuve de leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire : simvastatine, pravastatine et fluvastatine(45,61).

Que ce soit en prévention primaire ou secondaire, la prescription d'une statine doit débiter par la plus petite posologie efficace afin d'observer la tolérance du patient. Une augmentation des doses s'effectuera si la concentration en LDL cible n'est pas atteinte, tout en surveillant les paramètres de tolérance du patient (CPK, transaminases...). Dans tous les cas, la statine devra être administrée le soir afin d'augmenter son efficacité.

2.2. Efficience et efficacité des statines : critères de choix

Lorsque la statine est jugée nécessaire dans la prévention cardiovasculaire (primaire ou secondaire), le choix de la molécule et de sa dose dépend du niveau de risque du patient, de l'existence ou non de d'antécédents cardio-vasculaires, de la concentration initiale de LDL-cholestérol et de la réduction du LDL-cholestérol recherché. Pour chaque traitement, nous chercherons la meilleure efficience, afin d'optimiser l'efficacité du traitement et les coûts financiers. L'efficience d'un médicament est définie par le rapport entre l'efficacité thérapeutique et son coût pour la société. Il est nécessaire de préciser que l'efficience d'un médicament est uniquement valable à un moment donné, si le prix du médicament en question augmente, alors son efficience peut diminuer.

Tableau 9 : Efficience des statines chez les patients à risque cardio-vasculaire faible à modéré (67)

Nombre de facteurs de risque	Objectif thérapeutique (LDL-c en g/L)	LDL-c initial (g/L)	Pourcentage de baisse visé	Statine et dose les plus efficaces (1 prise/jour)
0	$\leq 2,20$	$> 2,20$	$< 20\%$	Pravastatine 10 mg
1	$\leq 1,9$	$> 1,9$	$< 20\%$	Pravastatine 10 mg
2	$\leq 1,6$	$< 2,10$	$< 20\%$	Pravastatine 10 mg
		$\geq 2,10$	$> 20\%$	Simvastatine 10 ou 20 mg
3 ou plus	$\leq 1,3$	$\geq 1,4$ et $\leq 1,6$	$< 20\%$	Pravastatine 10 mg
		$\geq 1,7$ et $\leq 1,9$	20 à 35%	Simvastatine 10 ou 20 mg
		$\geq 2,0$ et $\leq 2,2$	35 à 40%	Simvastatine 40 mg ou Atorvastatine 10 mg ¹ ou Rosuvastatine 5 mg ¹
		$> 2,3$	$> 40\%$	Rosuvastatine 20 mg ou Atorvastatine 80 mg

¹ : si la simvastatine 40 mg est inadaptée

Calcul des facteurs de risque (compter 1 pour chacun des facteurs de risque suivant) :

- Age : > 50 ans pour les hommes, 60 ans ou plus chez la femme
- Antécédents familiaux de maladies coronariennes précoces : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père (ou chez un patient du 1^{er} degré de sexe masculin), avant 65 ans chez la mère (ou chez un parent du 1^{er} degré du sexe féminin)
- Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
- Hypertension artérielle permanente, traitée ou non
- Diabète de type 2, traité ou non
- HDL-cholestérol $< 0,4$ g/L (1,00 mmol/L) quel que soit le sexe

Soustraire 1 si :

- HDL-cholestérol $> 0,6$ g/L (1,5 mmol/L)(facteur protecteur)

Tableau 10 : Efficience des statines chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé (67)

Objectif thérapeutique du LDL-c (g/L)	Pourcentage de baisse visé	Statine et dose les plus efficiente (1 prise/jour)
≤1,0 g/L	<40%	Simvastatine à dose adaptée à la baisse du LDL-C recherché
	>40%	Atorvastatine 80 mg ou rosuvastatine 20 mg

Pour résumer, l'HAS a synthétisé un tableau récapitulatif des statines les plus efficaces en fonction de la posologie journalière (tableau 11).

Tableau 11 : Choix de la statine (57)

Choix de la statine

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

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

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

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

☐ Hors AMM/non recommandé

✓ : statines les plus efficaces.

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

Particularités :

Dans le cas particulier des maladies diabétiques à haut risque cardiovasculaire, toutes les recommandations préconisent l'introduction d'une statine dans le traitement, et ce, quel que soit le niveau de LDL-cholestérol. Cette statine doit avoir montré son efficacité en prévention cardiovasculaire chez le diabétique. En France, seules la simvastatine et l'atorvastatine comportent cette indication dans leur autorisation de mise sur le marché (AMM)(68).

En cas d'insuffisance rénale de stade 1 ou 2, toutes les statines peuvent être utilisées sans ajustement de posologie. Pour les stades 3, 4 ou 5, il est nécessaire d'adapter les doses sauf l'atorvastatine (69). Pour rappel, les différents stades de l'insuffisance rénale sont résumés dans l'annexe N°3.

3. Effets indésirables des statines et controverse

3.1. Controverse et polémiques

Peu de classes thérapeutiques ont fait l'objet de polémique autant virulente que les statines, alors que cette classe de médicaments, l'une des plus prescrites dans le monde, a fait l'objet d'innombrables publications sur son bénéfice chez des patients atteints de maladies cardio-vasculaires avérées ou à risque cardio-vasculaire élevé.

En effet l'hypercholestérolémie est la dyslipidémie la plus fréquente en France. Elle concerne 37% des adultes entre 35 et 64 ans, soit 9,1 millions de personnes (61). En France, les hypolipémiants ont représenté en 2008 près de 1 millions d'euros en montant remboursés (base Medicam 2008), et 1,6 milliards d'euros en chiffre d'affaires (base GERS 2008). Sur l'ensemble des hypolipémiants, la classe des statines a représenté 76% du montant total remboursé et 85% du chiffre d'affaire (61).

Depuis quelques années, des polémiques autour des statines font douter les patients, et pire encore, certains praticiens. Cela conduit de plus en plus de patients à interrompre la prise de leur statine (70) au dépend de leur santé.

Tout d'abord, l'effet néfaste du cholestérol a été remis en question. Le docteur Michel de Lorgeril publie ainsi deux livres, le premier en 2007 « Dites à votre médecin que le cholestérol est innocent » et le deuxième en 2009 « Cholestérol, mensonge et propagande ».

Le pneumologue Philippe Even a publié plusieurs ouvrages dont celui appelé « La vérité sur le cholestérol » contestant l'intérêt des statines en prévention des accidents cardiovasculaires. Il remet en question le traitement de base de l'hypercholestérolémie, mettant en avant les effets indésirables imputables aux statines. Cette polémique a été fortement relayée par les médias. Cette théorie est contestée par la communauté médicale, qui continue de défendre l'intérêt des statines et de leur efficacité dans la prévention secondaire et primaire chez les patients à haut risques cardiovasculaires. Ce type de polémique fait perdre la confiance des patients au système médical et ne s'arrête pas en 2013. En 2015, le professeur Philippe Even rédige un autre ouvrage « Corruption et crédibilité de médecine. Stop aux statines et autres dangers » et « Le guide des 4 000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux » en 2016.

Dans chacun de ses livres, il dénonce l'utilisation des statines et incitent les patients à arrêter leurs traitements. S'en suivent des campagnes polémiques médiatisées contestant le bénéfice et soutenant l'hypothèse de la dangerosité des statines.

Pourtant de nombreuses études prouvent les bénéfices d'un traitement par statines. Dans une récente grande méta-analyse qui montre que le traitement de 10 000 personnes à haut risque cardio-vasculaire évite 1440 accidents cardio-vasculaires si l'on abaisse le LDL-cholestérol à 0,77 g/L (71).

En octobre 2016, le documentaire « Cholestérol : le grand bluff ? » diffusé sur la chaîne télévisée Arte remet encore une fois en question l'efficacité et le bénéfice du traitement par statines.

Dans ce contexte de scandales à répétition sur les statines, l'académie nationale de médecine (ANM) a publié deux communiqués pour dénoncer le risque d'une interruption de traitement (parution en 2013 (72) et en 2016 (73)).

La HAS a émis en février 2013 un communiqué de presse « Pour un bon usage des statines » afin de remettre dans son contexte l'intérêt de l'utilisation des statines. Dans son communiqué, la HAS constate également une sur-prescription des statines en prévention primaire, notamment chez des patients qui ne sont pas à haut risque cardiovasculaire, ainsi qu'un défaut de prescription chez des patients qui le justifieraient.

La HAS a émis une recommandation sur les stratégies de prise en charge des dyslipidémies en 2017. Cette dernière fut abrogée en 2018 suite à un recours devant le conseil d'Etat par l'association Formindep. La HAS a pu prendre connaissance que certains de ses experts

avaient des liens d'intérêt non déclarés publiquement quant à la rédaction du mémo « Principales dyslipidémies : Stratégies de prise en charge » (74).

Comme beaucoup de laboratoires pharmaceutiques, ceux des statines ne font pas exception quant à la rémunération des praticiens pour leur prescription. Une étude conduite à la faculté de médecine de l'université de Rennes 1, au centre d'investigation clinique de Rennes et au sein de l'équipe REPERES part d'un constat déjà formulé par ailleurs par l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS), celui de « l'influence de l'industrie pharmaceutique sur la prescription et la délivrance des médicaments au moyen d'une gamme d'outils promotionnels susceptibles d'influencer les choix thérapeutiques. Cette influence peut conduire à choisir un traitement qui n'est pas optimal, parfois au détriment de la santé du patient ».

L'équipe menant l'étude a voulu vérifier s'il existait une association entre d'une part les avantages offerts par l'industrie pharmaceutiques chez les médecins généralistes et d'autre part le coût de leur prescription médicamenteuses et l'efficacité de leur prescription au regard des objectifs fixés par l'Assurance Maladie. Pour cela, ils se sont basés sur des sources publiques mises à disposition par l'Etat telles que la Base Transparence Santé qui rend accessible l'ensemble des informations déclarées par les entreprises sur les liens d'intérêt qu'elles entretiennent avec les acteurs du secteur de la santé » et le Système National des Données de Santé (SNDS) qui rassemble des données sur 99% des Français.

Cette étude ne peut montrer de lien de cause à effet mais peut cependant affirmer qu'en moyenne, par rapport aux groupes de médecins ayant reçu des avantages, le groupe de médecins n'ayant reçu aucun avantage en 2016 ni depuis la création de la base Transparence Santé en 2013 est associé à :

- Des prescriptions moins coûteuses
- Des proportions plus importantes de prescriptions de génériques par rapport aux autres médicaments non génériques (antibiotiques, antihypertenseurs, statines)
- Moins de prescriptions de vasodilatateurs et de benzodiazépines sur de longues durées (comparés au groupe de médecins recevant le plus d'avantages)
- Des prescriptions moindres de sartans comparés aux IEC, recommandés pour leur efficacité similaire pour un moindre coût (comparés au groupe de médecins recevant le plus d'avantages)

Il n'y a pas de différences significatives pour les prescriptions d'aspirine, de génériques d'antidépresseurs ou de génériques d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (75).

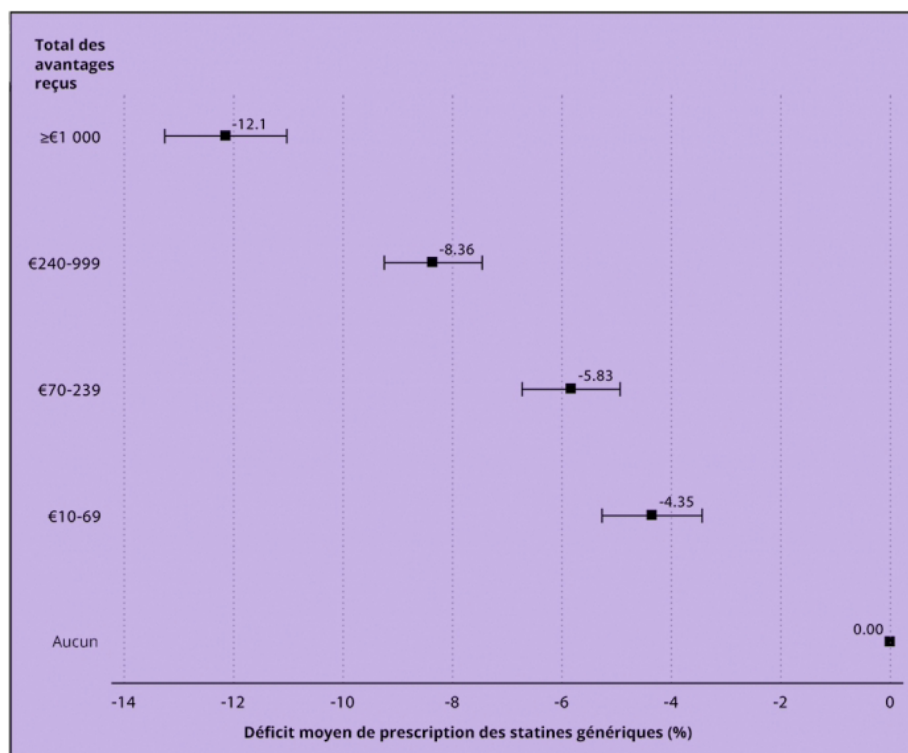


Figure 26: Déficit de prescriptions des génériques des statines en fonction des avantages perçus sur l'année 2016(75)

C'est en 2018 que l'Académie Française de Médecine a voté un rapport intitulé « l'efficacité et les effets indésirables des statines : évidences et polémiques » rédigé sous la direction du Pr Michel Komajda (CHU Pitié-Salpêtrière à Paris). Ce rapport a pour but d'éclairer les patients traités par statine sur l'efficacité de cette classe médicamenteuse en prévention secondaire et dont le bénéfice risque est largement en faveur de son utilisation.

Afin de comprendre ce phénomène, il tente d'expliquer que cette crise des statines révèle des évolutions entre les citoyens et la médecine. Une défiance croissante émerge concernant la médecine traditionnelle et en même temps le champ des médecines alternatives s'accroît (homéopathie, naturopathie, acupuncture, chiropraxie...). « Cette défiance croissante a permis l'émergence sur la scène publique, et notamment dans les médias de masse (télévisions, radios, presse), de nombreux acteurs qui – en dépit de leur absence d'expertise avérée dans les champs concernés – se caractérisent généralement par des prises de positions radicales ou polémiques sur la plupart des questions de santé » explique le rapport.

3.2. Effets indésirables et effets pléiotropes

Les statines sont globalement bien tolérées, mais possèdent comme tout médicament des effets indésirables plus ou moins graves. Des facteurs comme un âge avancé, une petite taille, le sexe féminin, une insuffisance rénale ou hépatique, une hypothyroïdie ou un abus d'alcool augmentent le risque d'effets secondaires des statines(45). Les facteurs de risque d'effets indésirables sont résumés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Facteurs de risque d'effets indésirables des statines (musculaires et hépatiques)

Facteurs liés aux patients	<ul style="list-style-type: none"> • Facteurs démographiques et anthropométriques: >80 ans, sexe féminin, IMC bas, origine asiatique • Antécédents/comorbidités: insuffisance rénale ou hépatique, hypothyroïdie, infection, obstruction biliaire, traumatisme sévère, VIH, diabète, déficit en vitamine D, maladie (neuro)musculaire, antécédent d'élévation des créatines kinases ou de myopathie médicamenteuse • Habitudes de vie: consommation excessive d'alcool, de canneberge ou de jus de pamplemousse (>0,25 l/jour), activité physique intense, toxicomanie (cocaïne, amphétamines, héroïne) • Génétique: polymorphismes du cytochrome P450
Facteurs liés au traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Début du traitement (3 premiers mois) • Doses élevées • Comédication avec inhibiteurs ou substrats du cytochrome P450 3A4
Interactions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs du cytochrome P450 3A4: macrolides, antifongiques (kétoconazole, fluconazole), inhibiteurs des protéases, antiarythmiques (amiodarone, diltiazem, vérapamil), immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus) • Inhibiteurs du cytochrome P450 2C9: antifongique (fluconazole)
Prise simultanée d'autres hypolipémiants	<ul style="list-style-type: none"> • Niacine • Fibrates (gemfibrozil > bézafibrate = fénofibrate)

3.2.1. Effets indésirables

3.2.1.1. Effets musculaires

Si la majorité des effets indésirables sont légers et transitoires, les troubles musculaires sont relativement fréquents (5 à 10% des patients). C'est ce qu'a montré l'étude française PRIMO (PRediction of Muscular Risk in Observationnal condition), auprès de 7924 patients hyperlipidémiques traités par statines à fortes doses pendant au moins 3 mois (76). En cas de myopathie c'est la gravité des symptômes et le dosage des CPK (créatine phosphokinase) qui déterminent l'arrêt du traitement ou pas (77).

L'effet indésirable le plus sévère est la myopathie (nous décrivons les définitions dans le tableau 13), dont l'évolution vers la rhabdomyolyse peut conduire à une défaillance rénale aiguë et au décès. Mais la rhabdomyolyse est extrêmement rare en l'absence de médicaments concomitants tels que le gemfibrozil, la ciclosporine, les inhibiteurs de la protéase du VIH, les antifongiques azolés ou les antibiotiques macrolides qui augmentent les concentrations sanguines et musculaires de statines (inhibiteurs du cytochrome p450). Lorsqu'une plainte émanant du patient est recueillie (faiblesse musculaire, douleur musculaire, crampes, raideur etc), il faut tout d'abord réévaluer l'indication à ce traitement en prenant en compte le degré d'adhérence du patient au traitement, sa tolérance vis-à-vis des effets indésirables et surveiller la biologie via une sérologie de la créatine phosphokinase (CPK), premier marqueur de souffrance musculaire. La créatine phosphokinase ou créatine kinase est une enzyme importante pour le métabolisme musculaire car elle permet la libération d'énergie pour les muscles. A l'état normal, il existe une faible quantité sérique de CPK, mais ces valeurs augmentent lors d'un effort physique, signe d'un renouvellement cellulaire et d'un métabolisme cellulaire actif. Dans le cadre du traitement par les statines, en France, les concentrations de CPK sont acceptées jusqu'à cinq fois la normale. En cas d'effets indésirables aux statines de façon générale, le prescripteur devra discuter avec son patient des différentes stratégies possibles : arrêter la statine et la réintroduire après rétablissement des symptômes pour vérifier que ceux-ci sont liés à la statine ; réduire la dose ou remplacer par une statine de même intensité ; ou en l'absence d'amélioration de la tolérance, prescrire une statine d'intensité inférieure (57).

Tableau 13 : Définitions des myopathies secondaires au traitement par statines (77)

Appellations	Définitions
Myosite	Symptômes musculaires avec faiblesse musculaire et élévation des CPK (< 10x limite supérieure à la normale)
Rhabdomyolyse	Symptômes musculaires avec élévation significative des CPK (> 10 x la valeur supérieure normale) et élévation de la créatinine (urines brunes et myoglobinurie)
Myopathie	Terme général faisant référence à une pathologie des muscles
Myalgie	Douleur musculaire sans élévation de la créatine kinase

Une autre stratégie consiste à alterner la prise de statines un jour sur deux. Cette technique peut être une alternative pour éviter les myalgies et autres douleurs musculaires mais l'efficacité à long terme de cette stratégie sur la prévention cardio-vasculaire n'est pas vigoureusement validée puisque les grands essais randomisés ont testé une prise quotidienne de statine.

Lorsque l'on fait un exercice physique intense, le risque d'avoir une myalgie et une augmentation des CPK est réel. L'augmentation de la créatine kinase après l'exercice physique est plus importante chez des sportifs de longue endurance se traitant par statines que chez des sujets n'en prenant pas (78). Les statines réduisent également l'augmentation de l'expression du gène de l'atrogine-1 qui se produit après un exercice excentrique. L'atrogine-1 est un élément clé de la voie du protéasome de l'ubiquitine et participe au catabolisme des protéines musculaires. Une régulation à la baisse de ce paramètre suggère une capacité réduite à éliminer les protéines musculaires endommagées qui pourrait contribuer aux troubles musculaires signalés chez les sujets physiquement actifs (78). Ceci vient appuyer le fait que les statines affectent la capacité des muscles squelettiques à s'adapter au stress de l'entraînement physique.

3.2.1.2. Effets hépatiques

La tolérance hépatique des statines est globalement bonne. Si une élévation asymptomatique des transaminases au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale (N) est assez fréquente, dose-dépendante et régressive, une atteinte hépatique symptomatique est rare. En effet, cette élévation des transaminases régresse alors même que le traitement est poursuivi (79). L'élévation des transaminases est un effet de classe des statines (80). L'incidence de cette augmentation des transaminases est inférieure à 3% avec un effet dose discret. Cette élévation est observée dans 1 à 3% des cas pour la fluvastatine, la pravastatine et la simvastatine alors qu'elle est d'environ 0,7% pour l'atorvastatine. Cette élévation ne semble donc pas provenir de l'existence d'un métabolisme hépatique par le cytochrome P450-3A4 commun à l'atorvastatine, la simvastatine ou P450-2C9 commun à la fluvastatine et la rosuvastatine. La pravastatine n'étant pas métabolisée par le cytochrome P450 (79). Il est recommandé de prescrire un bilan hépatique avant et 8 semaines après le début du traitement ou après toute modification posologique et annuellement si les enzymes hépatiques sont inférieurs à trois fois la normale (45,57).

3.2.1.3. Effets diabétogènes

La consommation de statine favorise l'apparition d'un effet diabétogène. La première étude clinique confirmant cette relation regroupe 13 essais cliniques randomisés avec 91 140 patients. Il en résulte que le risque de développer un diabète de type 2 sous statine est de 9% (81). Les études JUPITER (82) et PROSPER (83) concluent également aux mêmes résultats. Le développement d'un diabète de type 2 au cours d'un traitement par statine est favorisé par les facteurs de risques préexistants tels qu'une glycémie à jeun élevé, l'obésité, l'hypertriglycémie et l'HTA. Néanmoins, la réduction du risque cardiovasculaire est telle chez les patients à haut risque qu'il est préférable de maintenir le traitement par statine. L'augmentation du risque diabétogène est corrélée aux doses de statines administrées (84) et à la durée d'exposition de traitement.

3.2.1.4. Autres effets indésirables

Quelques études suggèrent l'existence d'autres effets indésirables comme la sclérose en plaque, des cancers, la maladie d'Alzheimer ou des syndromes confusionnels et des pathologies pulmonaires mais aucune d'entre elles n'a prouvé un lien de cause à effet pour ces pathologies. Cependant d'autres études mettent en avant des améliorations notamment en tant qu'effet pléiotrope dans la sclérose en plaque ou dans la maladie d'Alzheimer (85,86).

3.2.2. Effets pléiotropes

Pour les médicaments, les effets pléiotropes sont des effets qui se manifestent indépendamment du mécanisme d'action principal de la molécule. Dans le cas des statines, il s'agit d'effets autres qu'une baisse significative de la concentration de LDL-cholestérol sérieusement expliquée par l'inhibition de l'enzyme HMG-CoA réductase hépatique.

Lors des premières étapes de synthèse du cholestérol, apparaissent des molécules intermédiaires, appelés isoprénoides (géranylpyrophosphate et farnésylpyrophosphate). Ces molécules lipophiles permettent la prénylation post-translationnelle de certaines protéines telle que Rho, Ras ou Rac. Rho a plusieurs rôles importants dans les cycles cellulaires, notamment dans l'activation de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI), l'inhibition de la NO-synthétase endothéliale (eNOS) et de l'activateur du plasminogène tissulaire (tPA). Par conséquent, les statines ralentissent la synthèse du cholestérol au même titre que la disponibilité des isoprénoides et donc la diminution du pool de protéines prénylées intracellulaire (85,86).

3.2.2.1. Effets anti-inflammatoires et antioxydants

Les statines ont un effet stabilisateur de plaque via un effet anti-inflammatoire. Cet effet s'explique par une diminution du stress oxydatif (79,85), l'inhibition de la migration des cellules inflammatoires et le freinage des processus locaux de coagulation. Une diminution de la concentration plasmatique de CRP est mise en avant dans plusieurs études (85,86).

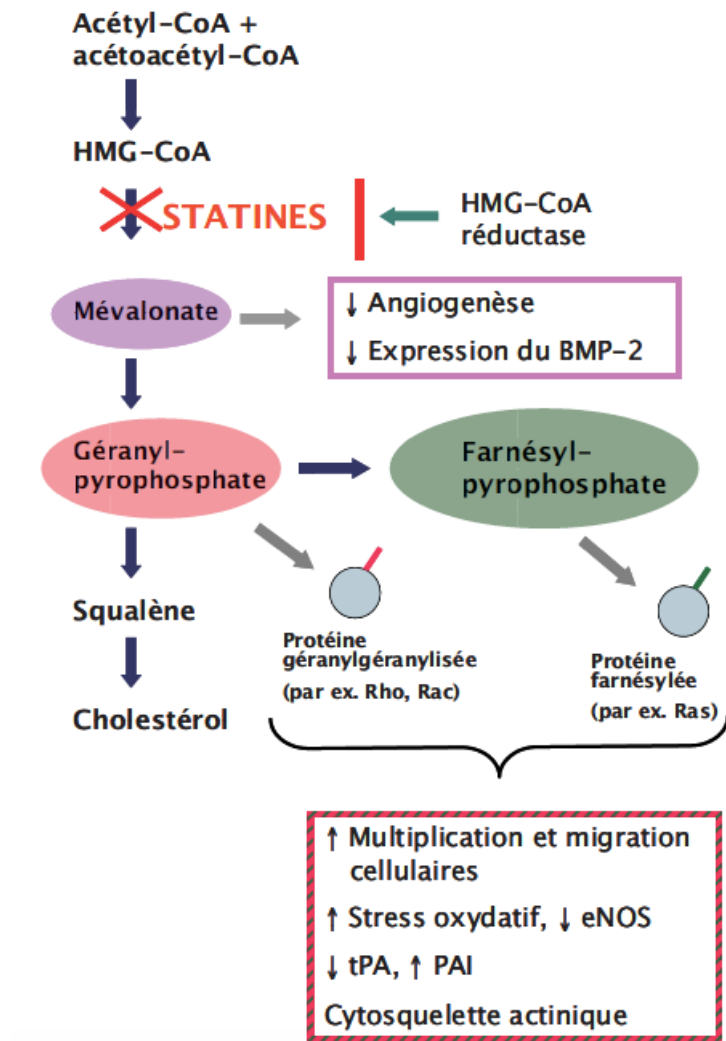


Figure 27: Effets pléiotropes des statines(85)

3.2.2.2. Effets sur la fonction endothéliale

Chez les sujets coronariens hypercholestérolémiques, l'administration d'une statine améliore de façon importante la fonction endothéliale, entraînant une vasodilatation. Cet effet favorable est lié à l'augmentation de la libération de NO, agent vasodilatateur et une diminution de l'endothéline 1, agent vasoconstricteur. Ces modifications du rapport NO/ endothéline apparaissent secondairement à la baisse de la concentration de LDL-cholestérol et l'effet de la réduction des dérivés isoprénoïdes observé in vitro n'a pas été confirmé in vivo. Cependant, il a bien été démontré que les LDL oxydés inhibe la NO-synthase, enzyme transformant la L-arginine en monoxyde d'azote, et augmentaient également les concentrations d'endothéline 1. Nous pouvons noter que toute diminution du taux de LDL-cholestérol amène à une amélioration de la fonction endothéliale, y compris avec d'autres molécules actives telle que l'ézétimibe, la cholestyramine, les fibrates ou la LDL-aphérèse. Nous pouvons donc supposer que l'amélioration de la fonction endothéliale est liée à une diminution de la cholestérolémie de façon générale (86).

3.2.2.3. Effets sur la stabilisation de plaque d'athérosclérose

Une moindre inflammation et une diminution de production de métalloprotéases, enzyme favorisant la rupture d'une plaque, est observé sous traitement par statines. Cependant il est observé les mêmes résultats également lorsque l'on a un régime diététiques et une hygiène de vie rigoureuse ou lors d'un traitement par fibrates (86), ce qui semble être lié à une diminution de la cholestérolémie et ainsi à l'arrêt ou le ralentissement de la progression des plaques d'athérosclérose.

3.2.2.4. Effet sur la thrombose et la fibrinolyse

Des observations ont été décrites notamment avec la pravastatine et la fluvastatine concernant une diminution des concentrations de l'activateur du plasminogène (PAI-1)(85,86) permettant la consolidation d'un caillot sanguin.

3.3. Coenzyme Q10 et statine

Le coenzyme Q10 est un dérivé isoprénoïde. Il est composé d'un noyau benzoquinone hydrophile et d'une chaîne isoprénoïde hydrophobe, existe soit sous forme totalement oxydée aussi appelé ubiquinone, soit sous forme partiellement oxydé appelé radical ubisemiquinone, ou soit sous forme totalement réduite appelée ubiquinol, qui est la forme active du coenzyme Q10 (figure 28).

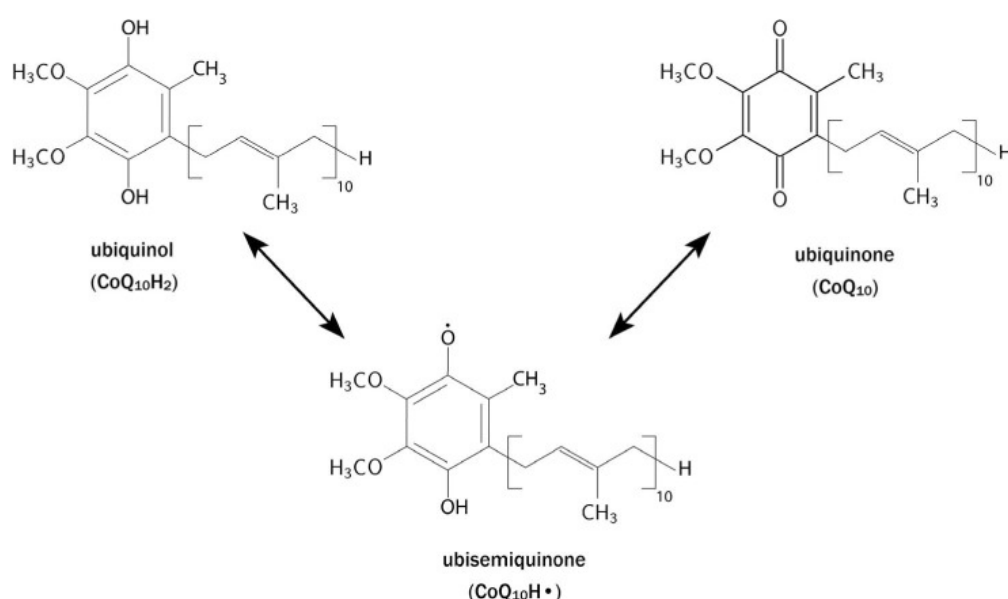


Figure 28 : Les différents états d'oxydation du Coenzyme Q10 : l'ubiquinone (oxydé), l'ubisemiquinone (partiellement oxydé) et l'ubiquinol (forme réduite active)(87)

Le coenzyme Q10 est un cofacteur des complexes enzymatiques mitochondriaux impliqués dans la phosphorylation oxydative dans la production d'adénosine triphosphate (ATP). Il est présent en forte quantité notamment dans les tissus ayant des besoins énergétiques ou une activité métabolique élevés, tels que le cœur, les reins, le foie ou les muscles. Il reste cependant présent dans toutes les cellules, d'où son nom « ubiquinone » signifiant étymologiquement « omniprésence ».

Il y est présent majoritairement sous forme d'ubiquinol dans ces tissus et est concentré dans les mitochondries, reflétant son importance dans la fonction mitochondriale. Et au-delà de son rôle dans la génération de l'ATP, le coenzyme Q10 sert d'antioxydant et de piègeur de radicaux libres.

Environ la moitié de la quantité de coenzyme Q10 utilisée par le corps provient d'une origine exogène c'est-à-dire par l'ingestion de graisses alimentaires, tandis que le reste résulte de la synthèse endogène par la voie du mévalonate (88). Un des mécanismes énoncés afin d'expliquer la survenue de myopathie chez les patients traités par statines met en jeu un déficit en coenzyme Q10, intervenant dans les fonctions mitochondriales dont la synthèse et le transport sont perturbés par la prise de statines (47,77,87). Des études chez l'homme et l'animal ont montré une diminution des concentrations plasmatiques et dans le cœur et le foie en coenzyme Q10 induite par les statines (89). Ceci explique la raison d'une supplémentation en coenzyme Q10 pour améliorer la tolérance aux statines. Ce puissant antioxydant lipophile, peut en effet, régénérer d'autres antioxydants naturels dans le corps (vitamine C, vitamine E). D'autres fonctions lui ont été également décrites, telles que la signalisation cellulaire, l'expression génique et la stabilisation membranaire.

3.4. Discussion

Si on se réfère aux mécanismes d'action des statines, elles permettent de diminuer de façon plus ou moins importante les concentrations sanguines en cholestérol, allant jusqu'à 50% pour l'atorvastatine (61). Or le cholestérol est un nutriment vital pour l'organisme, en particulier pour le cerveau qui contient 25% de l'ensemble du cholestérol de notre corps. Le cholestérol constitue l'essentiel de nos membranes cellulaires, pour lesquelles il est un élément structural. Il est essentiel à la croissance de la myéline, la gaine isolante qui enrobe nos neurones. Il joue un rôle dans la plasticité du cerveau et la transmission des impulsions nerveuses. Le cholestérol intervient également dans la production d'acides biliaires, qui sont essentiels à l'absorption des graisses composant le cerveau et des nutriments protecteurs liposolubles. Il intervient dans la synthèse de nombreuses hormones comme la testostérone, les œstrogènes, la progestérone, le cortisol et la synthèse de vitamine D après exposition aux rayons UVB du soleil (90). Tous ces éléments nous conduisent à dire que le cholestérol est un lipide essentiel et très important pour le bon fonctionnement de notre organisme.

Bien que l'augmentation de la concentration en LDL-c soit l'un des facteurs de risque principaux, certaines personnes peuvent être sujettes à des accidents cardiovasculaires et avoir des concentrations normales de LDL-c. Inversement, des personnes ayant des concentrations de LDL-c élevées ne feront pas forcément d'accident cardio-vasculaire. Les statines ont fait leur preuve pour diminuer la concentration en LDL-c total mais l'on ne s'est pas intéressé aux LDL-c au niveau qualitatif. Les particules de LDL présentent une hétérogénéité en termes de taille, de densité et de composition chimique. Ainsi le dosage de la concentration en LDL-c ne reflète qu'une partie de la réalité (91). Ces modifications qualitatives (plus ou moins denses, présentant des acides gras oxydés ou non...) des LDL affectent leur métabolisme et leur potentiel athérogènes (92).

On peut expliquer leur potentiel athérogène par un catabolisme des LDL moins efficace : les particules de LDL oxydés ne sont plus reconnues par ses récepteurs aux LDL hépatiques, elles

restent plus longtemps dans la circulation sanguine (demi-vie plus importante) et « libèrent » encore davantage de cholestérol et de triglycérides, les rendant plus denses et plus petites (90). Les LDL plus denses et plus petites ont alors plus de facilité à pénétrer dans le sous-endothélium et ainsi créer des plaques d'athérosclérose (92).

CHAPITRE III : Prévention des complications via une approche alimentaire anti-inflammatoire

1. Mode de vie occidental et facteurs de risques de l'athérosclérose

1.1. Mode de vie occidental

L'alimentation de type occidentale a été introduite en partie par la révolution néolithique 10 000 ans avant notre ère, et surtout par la révolution industrielle du XIX^{ème} siècle (93,94). L'alimentation occidentale de base repose sur l'introduction de céréales en tant qu'aliment de base, de lait non humain, de viandes domestiquées et plus tard par l'introduction massive de sucres et d'alcool (94).

La révolution industrielle nous apporta l'utilisation de graisses végétales raffinées, de céréales raffinées et de sucres raffinés et l'ère moderne apporta l'industrie de la malbouffe, l'inactivité physique généralisée, l'introduction de divers polluants, l'évitement de l'exposition au soleil et la réduction de la quantité et de la qualité de sommeil associée à un stress chronique psychologique.

L'association du tabac, du stress chronique et la pollution de l'environnement sont des leviers de l'inflammation chronique de bas grade, étant elle-même l'une des principales causes de la résistance à l'insuline. De plus, une inflammation de bas grade est impliquée dans toutes les étapes du processus athérosclérotique. Ces facteurs socio-environnementaux peuvent avoir des répercussions physiopathologiques sur le long terme et c'est ce que l'on appelle des maladies liées au mode de vie.

Dans nos sociétés occidentales, dites « modernes », nous connaissons les facteurs de risques des maladies cardiovasculaires responsables de la majorité de la mortalité. L'étude InterHeart, publiée dans le journal The Lancet en 2004, a montré qu'un changement de mode de vie pouvait nous faire éviter au moins 90% de toutes les maladies cardiaques (95).

Cependant nous ne pouvons être utopistes et penser qu'en l'expliquant simplement cela changerait les habitudes de vie de millions de personnes. Il est d'abord primordial de prendre conscience de notre mode de vie et de comprendre les mécanismes incriminés dans la formation de l'athérosclérose. Parmi les facteurs de risques majeurs, nous retrouvons : l'hypercholestérolémie, le diabète, l'hypertension artérielle et le tabagisme (57).

Le cholestérol étant l'acteur le plus coupable dans la formation de l'athérosclérose, il est évident que sa concentration dans le sang influencera la genèse des plaques athérosclérotiques. Cependant comme nous l'avons vu précédemment, le cholestérol a besoin d'être oxydé pour devenir athérogène, d'où l'importance d'agir sur l'inflammation de bas grade chronique.

Il existe d'autres facteurs de risques à prendre en compte afin d'évaluer le risque cardiovasculaire tel que : le stress chronique, l'alcoolisme, la sédentarité, la malnutrition et l'obésité abdominale.

Une partie de ces facteurs de risque s'expliquent par nos gènes, mais il y a une bonne nouvelle : la majorité de nos facteurs de risques sont modifiables. Même si nous avons des prédispositions familiales à certaines pathologies comme un AVC ou un infarctus du myocarde, l'épigénétique a un pouvoir tel, que nous pouvons modifier le devenir de notre santé en agissant activement sur les causes profondes de nos maladies cardiovasculaires. L'épigénétique est la science qui étudie l'influence de l'environnement sur nos gènes. Un mode de vie sain n'agit pas seulement sur nos facteurs de risques tels que l'hypertension, l'athérosclérose, l'hyperglycémie ou l'hypercholestérolémie mais il y a un effet sur le mécanisme biologique fondamental, l'expression génétique qui module l'inflammation, le stress oxydatif, le taux de nutriments et le métabolisme (96). Les statines corrigent le facteur de risque hypercholestérolémie et diminuent également l'inflammation mais ce n'est que traiter la partie émergée de l'iceberg. Nous allons voir dans cette partie les différents facteurs de risques détaillés, ainsi que les grands principes alimentaires anti-inflammatoires.

1.2. Les différents facteurs de risques d'athérosclérose

1.2.1. Les facteurs de risques modifiables

1.2.1.1. Surpoids et obésité

Le surpoids et l'obésité sont dus à une surcharge pondérale c'est-à-dire à une masse grasseuse trop importante. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un individu est qualifié en surpoids lorsque son IMC est supérieur ou égal à 25 kg/m² et obèse lorsque son IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m² (97).

L'indice de masse corporelle ou IMC est calculé par la formule suivante :

$$IMC = \frac{\text{Masse en Kg}}{\text{Taille}^2 \text{ en m}^2}$$

Les causes du surpoids et de l'obésité sont multiples. Ce peut être des mauvaises habitudes alimentaires (portions trop importantes, alimentation trop grasse, trop riche en sels et en sucre, déstructuration des repas, troubles du comportement alimentaire), un mode de vie sédentaire (manque ou absence d'activité physique), un stress psychologique conduisant à des pulsions alimentaires (mangeur compulsif, grignotages...), des habitudes de vie familiales (repas copieux, mode d'alimentation, durée de repas...), consommation d'alcool, manque de sommeil, un dérèglement hormonal (la leptine synthétisée par le tissu adipeux joue un rôle important dans le contrôle de l'appétit (98,99)), la génétique ou encore la prise de certains médicaments (antipsychotiques...).

Le tissu adipeux est une réelle glande endocrine. Il influence la régulation du poids corporel, de l'inflammation, la coagulation, la fibrinolyse, la résistance à l'insuline, le diabète et l'athérosclérose (99).

1.2.1.2. Sédentarité

Selon l'Organisation Nationale de l'Activité Physique et de la Sédentarité (ONAPS), la sédentarité est un comportement en période éveillée assis ou allongé générant une dépense énergétique proche de celle du repos. Elle est égale au temps passé en journée assis au travail, dans les transports, lors des loisirs, devant un écran etc.

De nombreuses études prouvent le lien entre inactivité et augmentation du risque cardiovasculaire global et mortalité toute cause confondue (100). La sédentarité est un facteur de risque de morbi-mortalité de plus en plus répandu dans nos sociétés.

Selon une méta-analyse portant sur 16 études prospectives et 2 études transversales auprès de 794 577 participants, les personnes les plus sédentaires avaient un risque de 112% plus élevé de souffrir du diabète que les personnes peu sédentaires, un risque 147% plus élevé d'évènements cardiovasculaires, un risque 90% plus élevé de mortalité dû à une maladie cardiovasculaire et un risque 49% plus élevé de mortalité, toute cause confondue (101).

A l'inverse, l'exercice physique réduit le risque de nombreuses pathologies dont les maladies cardiovasculaires. En effet l'activité physique régulière augmente la fibrinolyse et le taux de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), ce qui protège des maladies cardio-vasculaires. Ces modifications n'existent pas chez les sujets sédentaires chez qui une activité physique entraîne une activation plaquettaire avec libération importante de thromboxane A2 (39), d'où l'importance d'exercer une activité physique régulière non intense.

1.2.1.3. Tabagisme

Les liens entre tabagisme et athérosclérose ne sont aujourd'hui plus à démontrer (figure 14): le tabagisme favorise l'athérosclérose et accélère la progression de nouvelles plaques d'athéromes chez la femme comme chez l'homme. En 2015 en France, le tabagisme reste toujours la première cause de mortalité évitable avec plus de 75000 décès estimés dont 45 000 pour les décès dus aux cancers et 17 000 dus aux maladies cardiovasculaires (102). Le tableau 13 ci-après regroupent une liste non exhaustive des effets du tabac sur la santé cardiovasculaire.

Tableau 14 : Effets cardiovasculaires dû au tabagisme (103)

Effets hémodynamiques	Augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle (une minute après la prise de la cigarette)
	Stimulation sympathique entraînant une augmentation des résistances artérielles périphériques
	Vasoconstriction des artères coronaires épiscopiques
Effets métaboliques	Modification du profil lipidique : augmentation du cholestérol, diminution du taux de HDL-cholestérol
	Anomalies biologiques évoquant un syndrome d'insulino-résistance
Effets hématologiques	Fonction plaquettaire modifiée : activation des plaquettes et diminution de leur durée de vie
	Quantité de fibrinogène augmentée chez les fumeurs réguliers (proportionnellement à l'ancienneté et l'importance du tabagisme)
	Quantité de plasminogène diminuée
Effets rhéologiques	Viscosité sanguine augmentée
Dysfonction endothéliale	Modification des fonctions endothéliales

Le tabagisme est un puissant facteur de risque de survenue d'infarctus du myocarde, indépendamment de l'existence d'autres facteurs de risques, comme l'hypertension artérielle ou l'hypercholestérolémie. La fumée de cigarette comprend entre autres de la nicotine, mais également des substances potentiellement cardiotoxiques telles que le monoxyde de carbone, les gaz oxydants et les hydrocarbures aromatiques polycycliques comme l'illustre la figure 29. Le rôle de la nicotine dans l'apparition des maladies cardiovasculaires aiguës ou chroniques, n'a pas été clairement démontré.



Figure 29 : Principaux composants de la cigarette(104)

En revanche, le monoxyde de carbone, une fois inhalé passe très rapidement dans la circulation sanguine et se fixe en lieu et place de l'oxygène sur les hématies. Cette réduction générale de la concentration d'oxygène dans l'organisme entraîne une élévation du rythme cardiaque et une augmentation de la pression artérielle. Toutes les substances irritantes telles

que les goudrons, l'acétone, les phénols et d'autres se révélant lors de la combustion de la cigarette s'attaquent directement à l'intégrité de nos poumons, entraînant une diminution des capacités respiratoires et une inflammation chronique.

1.2.1.4. Hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle est caractérisée par une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et une tension diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg (105). Cette pathologie est diagnostiquée en cabinet sur au moins 2 mesures de tension artérielle lors de deux rendez-vous consécutifs sur une période de 6 mois maximum. Il existe différents grades d'hypertension artérielle et ces derniers sont récapitulés dans le tableau 15. Cette précaution est importante car une seule mesure de la tension élevée ne signifie pas être atteint d'hypertension artérielle mais peut-être liée à un effet « blouse blanche ». Dans certains cas, il sera nécessaire de mettre en place une Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA). Ce dispositif permet la mesure en continu sur 24h de la pression artérielle à domicile du patient. Il permet de mesurer les variations de la pression artérielle lors d'un cycle nyctéméral mais aussi de s'affranchir de l'effet blouse blanche du médecin lors d'une consultation.

Tableau 15 : Les différents stades de l'hypertension artérielle (selon l'HAS, 2016)

Valeurs de tension artérielle	Pression systolique (mmHg)		Pression diastolique
Optimales	< 120	et	< 80
Normales	120-129	Et/ou	80-84
Hautes	130-139	Et/ou	85-89
Hypertension de grade I	140-159	Et/ou	90-99
Hypertension de grade II	160-179	Et/ou	100-109
Hypertension de grade III	>180	Et/ou	>110

Nous savons aujourd'hui que l'hypertension est un des facteurs de risque les plus importants dans les événements cardiovasculaires tels que l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. La physiopathologie de l'hypertension artérielle fait intervenir le système rénine-angiotensine. En tant que vasoconstricteur et médiateur pro-inflammatoire, l'angiotensine II est considérée comme un lien entre l'hypertension artérielle et l'athérosclérose. En effet, l'angiotensine II est activateur de cellules inflammatoires (39) : la fixation d'angiotensine II sur les récepteurs membranaires AT1 des monocytes circulants peuvent activer ces derniers. De plus l'angiotensine II interfère dans la production de NO induite par l'insuline et favoriserait la résistance à l'insuline (106). L'hypertension artérielle peut se compliquer de maladies cardiovasculaires aigus comme l'accident vasculaire cérébral ou l'infarctus du myocarde.

1.2.1.5. Le diabète

Le diabète est une maladie qui augmente partout dans le monde y compris en France (107). La majorité des individus atteints de diabète ont un diabète de type II. Le diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant est caractérisé par une résistance cellulaire à l'insuline et/ou une sécrétion inappropriée d'insuline par les cellules pancréatiques. On diagnostique un diabète de type 2 lorsque l'on mesure à deux reprises consécutives une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L ou une mesure si elle est supérieure à 2g/L. Cette valeur a été définie comme une valeur seuil car à partir d'une glycémie supérieure à 1,26g/L précisément selon des données statistiques, il y a apparition de microangiopathies (108).

De par sa physiopathologie, le diabète est un acteur dans l'activation des cellules inflammatoires (39) impliquées dans le phénomène d'athérosclérose. En effet l'hyperglycémie entraîne des conséquences délétères pour la paroi vasculaire (figure 30): la surproduction d'anions superoxydes engendrée par l'hyperglycémie au niveau de la chaîne mitochondriale entraînerait une accélération de la formation des produits de glycation avancée ou AGE, ou une activation de la protéine kinase C (PKC). L'activation des PKC au niveau des cellules musculaires lisses dans la paroi vasculaire augmente l'expression du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), ce qui augmente la perméabilité de la barrière endothéliale. De plus, dans les cellules endothéliales la PKC inhibe la Nitric Oxide Synthase (NOS) permettant la synthèse d'oxyde nitrique (NO) essentiel dans l'homéostasie vasculaire. D'autres effets sont imputables à l'augmentation de la PKC telle que l'augmentation de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires ou de molécules d'adhésion au niveau de la paroi vasculaire(109) tels que le sont représentés dans le schéma suivant.

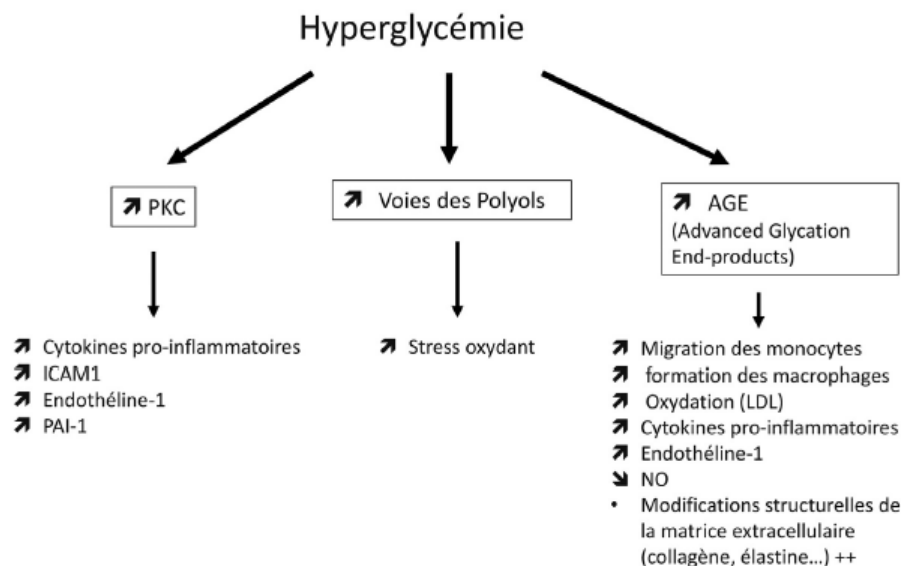


Figure 30 : Mécanismes physiopathologiques reliant l'hyperglycémie aux complications cardiovasculaires(109)

L'hyperglycémie chronique accélère la formation des AGE par une réaction non enzymatique intra ou extra cellulaire qui affecte les protéines, les lipides et les acides nucléiques. Leur formation est évaluée par le dosage sanguin de l'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c). Cette mesure permet de nous rendre compte de l'étendue de la glycation, mais cette dernière touche tout type de molécule, y compris nos composants, nos lipides et donc nos

lipoprotéines. La glycation des lipoprotéines les rendant plus sensible à l'oxydation et plus athérogènes.

Par d'autres mécanismes, le diabète entraîne un état procoagulant, rendant les plaques d'athérosclérose plus fragiles et plus susceptibles d'entraîner une occlusion thrombotique des artères. Le diabète provoque une augmentation de l'expression de facteurs procoagulants tels que le facteur tissulaire ou de facteurs plasmatiques tels que le facteur VII tout en diminuant les quantités de facteurs anticoagulants tels que l'antithrombine ou la protéine C réactive(106,109). Le diabète associe une tendance accrue à la coagulation et un défaut de fibrinolyse ce qui favorise la thrombose artérielle.

1.2.1.6. Dyslipidémies

Les dyslipidémies sont des pathologies comportant des anomalies du bilan lipidique. La dyslipidémie qui nous intéresse ici est l'hypercholestérolémie mais d'autres dyslipidémies sont également athérogènes. L'incidence des accidents coronariens est positivement liée aux concentrations plasmatiques de LDL-cholestérol et inversement liée aux concentrations de HDL-cholestérol. Ainsi la concentration de cholestérol est un élément clé du développement des maladies cardiovasculaires (110).

Nous distinguons trois groupes de dyslipidémies (classification simplifiée de Friedrickson pour la clinique) (figure 16):

- L'hypercholestérolémie pure : excès de LDL cholestérol
- L'hypertriglycéridémie pure : excès de triglycérides
- Hyperlipidémies mixtes : LDL et triglycérides élevés

Tableau 16 : Les différentes dyslipidémies et les anomalies lipidiques associées

	Type	Lipoprotéines en excès	Biologie	Risque athérogène
HYPERCHOLESTEROLEMIE PURE	IIa	LDL-cholestérol	Cholestérol total ↑ LDL-cholestérol ↑ Triglycérides normaux ou ↑ HDL-cholestérol ↓	Important
HYPERTRIGLYCERIDEMIE	I	Chylomicron	Triglycérides ↑ Cholestérol total normal ou ↑ HDL-cholestérol ↓	Modéré
	IV	VLDL cholestérol	Triglycérides ↑ Cholestérol total normal ou ↑ HDL-cholestérol ↓	Modéré
	V	Chylomicron et VLDL	Triglycérides ↑ Cholestérol total normal ou ↑ HDL-cholestérol ↓	Modéré
HYPERLIPIDEMIES MIXTES	IIb	LDL et VLDL cholestérol	Cholestérol total ↑ LDL-cholestérol ↑ Triglycérides ↑ HDL-cholestérol ↓	Important
	III	IDL cholestérol	Cholestérol total ↑ LDL-cholestérol ↑ Triglycérides ↑ HDL-cholestérol ↓	Important

1.2.2. Les facteurs de risques non modifiables

1.2.2.1. L'âge

Les lésions d'athérosclérose apparaissent précocement et s'aggravent avec le vieillissement. L'âge intervient également en tant que durée d'exposition aux autres facteurs de risque mais également car les fonctions physiologiques se dégradent avec l'âge (vasodilatation, système immunitaire). L'HAS définit l'âge comme facteur de risque à partir de 55 ans pour les hommes et 65 ans pour les femmes (période post-ménopause) (111).

1.2.2.2. Le sexe

Le sexe masculin est prédisposé à avoir un risque cardio-vasculaire plus élevé que celui des femmes. Les œstrogènes produits par les gonades chez la femme ont un effet bénéfique sur le profil lipidique, la sensibilité à l'insuline et la pression artérielle (111).

1.2.2.3. L'hérédité

L'hérédité joue un rôle important par le biais des composantes génétiques des facteurs de risque identifiés ou non. Il s'agit de la survenue d'accident cardio-vasculaire (infarctus du myocarde ou mort subite) chez un parent ou dans la fratrie survenant avant 55 ans chez un homme et 65 ans chez une femme (111).

1.2.3. Conclusion

Pour conclure sur cette sous-partie, nous observons qu'il existe de nombreux facteurs de risques, qui sont autant de cibles à travailler afin de diminuer le risque cardio-vasculaire global. Nous pouvons être acteurs de sa santé en exerçant un contrôle sur ces facteurs de risques dit « modifiables ». Nous pouvons ainsi inciter à :

- Un rééquilibrage alimentaire
- Un arrêt du tabac,
- Une limitation de la consommation d'alcool,
- Une atteinte d'un IMC < 25 kg/m²,
- La pratique d'une activité physique régulière
- Une diminution du niveau de stress chronique

1.3. Rappels des règles hygiéno-diététiques

La prise en charge de l'athérosclérose ne peut s'établir sans appliquer des règles hygiéno-diététiques bien menées. Ces mesures sont proposées à toutes les personnes qui n'ont pas une concentration sanguine de LDL-cholestérol optimale. Sauf les formes familiales de dyslipidémies, pour les patients sans ou avec un facteur de risque, les mesures hygiéno-diététiques devraient à elles seules suffire à atteindre les objectifs thérapeutiques (61).

La poursuite des règles hygiéno-diététiques, c'est-à-dire un régime alimentaire équilibré et une activité physique adaptée, est indispensable même lorsque l'on débute un traitement hypolipémiant, permettant d'augmenter les bénéfices du traitement. Aucune donnée de bonnes qualités ne permet d'analyser leur efficacité en conditions réelles, notamment car il est difficile de suivre leur application au quotidien par les patients. Nous allons définir les objectifs et les recommandations associées.

Les objectifs hygiéno-diététiques sont les suivants :

- Rééquilibrage alimentaire (manger moins gras, moins sucré, moins salé, contenant plus de fibres et d'acides gras insaturés)
- Arrêt du tabac,
- Limitation de la consommation d'alcool,
- Atteinte d'un IMC < 25 kg/m²,
- La pratique d'une activité physique régulière
- Diminution du niveau de stress chronique

1.3.1. Rééquilibrage alimentaire

Le rééquilibrage alimentaire est un travail de fond, avec un investissement non négligeable afin d'obtenir des résultats concrets, durables et profonds pour la santé. L'alimentation anti-inflammatoire que nous tentons de décrire se rapproche beaucoup d'un régime méditerranéen ou régime crétois. Attention le mot « régime » n'est pas employé ici dans le sens de suppressions d'aliments ou de groupes d'aliments entraînant frustration, mais plutôt dans le sens d'une « alimentation » type permettant une diversité importante de micronutriments, sans se priver pour autant de quelques gourmandises lors d'occasion. L'importance ici est d'éduquer le patient à ce qu'il doit manger pour être en meilleure santé cardiovasculaire, mais également sur le plan psychologique, l'énergie physique, le confort digestif etc...

Une alimentation équilibrée c'est notamment :

- Augmenter ses rations de fibres (> 30g/j), c'est-à-dire plus de fruits, de légumes, de céréales complètes et de légumineuses
- Diminuer sa consommation de boissons sucrées type soda et d'aliments ultra-transformés type chips, plats préparés qui doivent être consommés de façon exceptionnelle
- Diminuer sa consommation d'alcool et produits alcoolisés
- Manger moins de sucres rapides ou glucides simples et ne pas dépasser 25g de sucre ajouté par jour (hors fruits)
- Manger moins d'acides gras saturés (graisse d'origine animale, au profit des acides gras mono-insaturés (huile d'olive et huile de colza) et des acides gras polyinsaturés (huile de noix, huile de lin, colza et margarine préparées avec ces huiles)
- Augmenter ses apports en acides gras oméga-3 (61)(poissons gras tels que les sardines, le saumon, la truite, le maquereau, ou les noix de Grenoble et l'huile de noix ou les graines de chia)
- Manger moins salé (ne pas saler son plat avant de l'avoir goûté) et y ajouter du jus de citron (exhausteur de goût)
- Privilégier le poisson au dépend de la viande (moins gras)
- Limiter sa consommation de produits laitiers, en particulier le fromage, riche en acide gras saturés

1.3.2. Arrêt du tabac

L'arrêt du tabac est indispensable pour diminuer l'inflammation de bas grade chronique responsable de la formation des plaques d'athérosclérose. L'incitation à l'arrêt du tabac est ainsi, à côté du traitement de l'hypercholestérolémie, l'un des éléments majeurs de la prise en charge du risque cardiovasculaire, d'autant plus que le bénéfice cardio-vasculaire du sevrage tabagique est rapide.

1.3.3. Diminution de la consommation d'alcool

La consommation maximale est comprise entre 10 et 30g d'alcool par jour chez l'homme et 10 et 20g d'alcool chez la femme. L'apport d'alcool doit être particulièrement contrôlé dans les hypertriglycéridémies, l'hypertension artérielle et le surpoids. Nous pouvons rappeler que l'alcool est très calorique, notamment quand il est concentré en éthanol : chaque gramme d'éthanol contient 7 Kcal, presque deux fois plus que le sucre (4Kcal). Le tableau ci-dessous (tableau 17), extrait du Guide Alimentaire pour Tous (112), expose différents types de boissons alcoolisées et leur taux en alcool (tableau 17).

Tableau 17: Teneur en alcool de quelques boissons (extrait du Guide Alimentaire pour Tous).

Type de boisson alcoolisée	Pourcentage d'alcool (degré alcoolique)	Quantité d'alcool apportée en fonction du volume consommé
Bière	6°	12 g d'alcool dans 1 demi de bière
Vin	11°	8 g d'alcool dans 1 verre de vin
Champagne	13°	10 g d'alcool dans 1 verre de champagne
Porto	19°	12 g d'alcool dans 1 verre de porto
Whisky	40°	10 g d'alcool dans 3 cl de whisky
Pastis	45°	11 g d'alcool dans 3 cl de pastis

L'ingestion d'alcool chronique provoque, par son métabolisme, une accumulation anormale de graisses au niveau du foie appelé stéatose hépatique. En effet, lorsque l'on boit de l'alcool, celui-ci est transformé en acétaldéhyde par l'enzyme alcool-déshydrogénase (ADH). L'acétaldéhyde est elle-même pro-inflammatoire et s'attaque aux membranes cellulaires. Par la suite l'acétaldéhyde est transformé en acétates ou acide acétique par l'enzyme acétaldéhyde-déshydrogénase (ALDH). Les acétates sont par la suite transformés en acétylcoenzyme A, jouant un rôle important dans la synthèse du cholestérol entre autres. La synthèse des acides gras est ainsi augmentée par la présence d'acétylcoenzyme A (113) (figure 31).

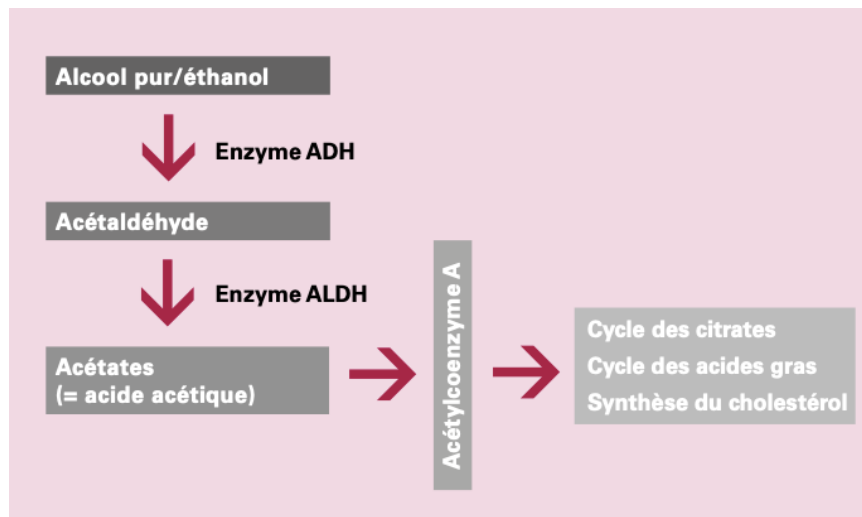


Figure 31 : Le métabolisme de l'éthanol(113)

Une consommation chronique d'alcool augmente les risques d'hypertension, de syndrome métabolique. Cela augmente les effets pro-thrombotique de par une dysfonction endothéliale et une augmentation de l'agrégation plaquettaire (114).

1.3.4. Pratique d'une activité physique régulière

Pratique d'une activité physique régulière : le renforcement musculaire permet de maintenir et d'augmenter la masse musculaire, ce qui augmente le métabolisme de base et permet de brûler plus de calories au repos.

Une étude américaine (115) datant des années 2000 s'intéressa aux effets de l'activité physique sur la diminution de la concentration de cholestérol. Cette étude sépara aléatoirement un groupe de personnes sédentaires avec une alimentation régulière en plusieurs groupes : un groupe dont l'activité physique était de haute intensité et en quantité élevée, un groupe d'activité physique élevée et en quantité moindre et un groupe dont l'activité physique était d'intensité moyenne et en faible quantité. Les résultats obtenus ont montré que les individus pratiquants plus longtemps une activité physique à intensité élevée avait une meilleure concentration de cholestérol que les personnes faisant du sport en moindre quantité. Même si l'intensité de l'exercice a des effets bénéfiques, la quantité et donc la régularité semble beaucoup plus importante pour réduire le risque de maladies cardiovasculaires.

2. Nutrition anti-inflammatoire

2.1. Les grands principes de la nutrition anti-inflammatoire

2.1.1. Principes de l'alimentation anti-inflammatoire

Une alimentation dite « antiinflammatoire » est un régime qui, de par ses composants, ont une action bénéfique sur la diminution de l'inflammation de bas grade. L'inflammation de bas grade, elle, est caractérisée par la circulation de molécules pro-inflammatoires dans l'organisme à de faibles niveaux mais de façon chronique. Notre organisme répond ainsi face à des agressions que nous lui faisons subir : tabac, stress psychologique, pollution, alimentation riche en graisses et en sucres raffinés etc... Nous savons que l'inflammation a un rôle dans l'athérosclérose (36), mais nous n'avons pas démontré qu'une alimentation pro-

inflammatoire à long terme entraîne des maladies cardio-vasculaires. Une étude prospective aux Etats-Unis a porté sur un échantillon de 166 234 femmes et 43 911 hommes sur une période de 24 à 30 ans. Le potentiel inflammatoire du régime alimentaire des participants a été estimé à l'aide d'un indice basé sur l'effet connu d'aliments sur les concentrations sanguines de 3 marqueurs inflammatoires (interleukine-6, TNF α -R2, et la protéine C-reactive ou CRP). Par exemple, la consommation de viandes rouges, charcuteries et produits industriels ultratransformés est associée à une hausse de ces marqueurs, tandis que celle de légumes, fruits, grains entiers et de breuvages riches en antioxydants (thé, café, vin rouge) est au contraire associée à une diminution de leurs concentrations sanguines. Les personnes qui consomment régulièrement des aliments pro-inflammatoires ont donc un indice alimentaire inflammatoire plus élevé, alors que ceux dont l'alimentation est riche en aliments anti-inflammatoires présentent un indice plus faible (116) (tableau 18).

Tableau 18 : Principaux aliments pro et anti-inflammatoires (116)

Exemples d'aliments pro-inflammatoire	Exemple d'aliments anti-inflammatoire
Viande rouge	Légumes
Charcuteries	Fruits
Abats	Céréales complètes (non raffinées)
Farines raffinées et sucres ajoutés	Thé
Aliments ultra-transformés	Café

Il existe également une classification des aliments en fonction de leur indice inflammatoire alimentaire (IIA), créer afin de mieux évaluer quantitativement l'impact de l'alimentation sur des paramètres tels que la concentration en cytokines pro-inflammatoires.

2.1.2. Les bénéfices de l'alimentation anti-inflammatoire

Les bénéfices les plus évidents sont de par leur nom, une diminution de l'inflammation, observable par les marqueurs inflammatoires sanguins (la CRP notamment). Et ceci a de nombreuses répercussions sur la santé mais pas uniquement sur le plan cardio-vasculaire. On peut supposer que la diminution de l'inflammation peut améliorer le confort digestif (diminution de sensations de ventre ballonné, douleurs intestinales) ou une diminution de douleurs articulaires par exemple.

2.1.3. Les molécules alimentaires anti-inflammatoires

Parmi les molécules anti-inflammatoires, nous retrouvons des molécules antioxydantes et des molécules à actions anti-inflammatoires. Très souvent les deux propriétés sont présentes conjointement pour une même molécule mais nous les différencieront dans les parties suivantes afin de classer les nutriments. Parmi eux, les plus connus sont les acides gras oméga-3 (EPA et DHA), les polyphénols, la curcumine etc....

2.1.4. Les molécules alimentaires pro-inflammatoires

Un ensemble de molécules pro-inflammatoires sont présentes dans notre alimentation occidentale, nous allons détailler les plus importantes d'entre elles. Des molécules pro-

inflammatoires peuvent être les lipides oxydés. L'alimentation occidentale se traduit par une quantité non négligeable de lipides oxydés formés lors du chauffage ou de la friture d'huile et d'aliments gras. Les lipides oxydés étant l'étape d'initiation dans la formation des plaques d'athérosclérose, ils représentent alors un risque dans le développement des maladies cardiovasculaires. Que ce soit des lipides oxydés de façon endogène (par manque d'antioxydants par exemple) ou ingérés tels quels, le résultat est le même : ces lipides sont le point clés de l'athérome. La supplémentation par du coenzyme Q10, un antioxydant naturel, permet de diminuer ces quantités de lipides peroxydés (117). Exemples d'aliments riches en lipides oxydés : frites de pomme de terre, beignets, chichi etc...

Les acides gras dit « trans » ou transformés sont des acides gras insaturés dont au moins une insaturation est en position trans contrairement aux acides gras insaturés synthétisés par l'organisme dont les insaturations sont toutes en position cis (118). Une consommation excessive d'acide gras trans est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Ces effets s'expliquent par une augmentation du LDL-cholestérol et une diminution du HDL-cholestérol. Ces effets délétères sont retrouvés avec l'acide linoléique trans notamment au niveau lipidique (augmentation des concentrations en LDL-C, de la Lp(a), diminution des HDL-C, augmentation de la peroxydation lipidique) et au niveau du métabolisme glucidique (élévation de l'insulinémie par augmentation de l'insulinorésistance périphérique) (119). Ces conséquences augmentent le risque pro-inflammatoire de ces acides gras trans. On peut expliquer ce phénomène car ces acides gras trans sont majoritairement présents dans les produits ultra-transformés, agissant tels des conservateurs ou stabilisateurs dans les produits agroalimentaires. Des acides gras trans sont présents naturellement dans la viande, le lait et les produits laitiers des ruminants, mais leur consommation en France n'a pas prouvé qu'ils augmentaient le risque cardiovasculaire. Ce qui n'est pas le cas pour les acides gras trans d'origine technologique. On les retrouve dans les viennoiseries, les quiches, les pizzas, les biscuits, les margarines, les barres chocolatées et certains plats cuisinés. Cette transformation permet de diminuer la sensibilité à l'oxydation des acides gras insaturés.

La consommation d'alcool est pro-inflammatoire lorsque la consommation est régulière et importante. Une consommation modérée est même associée à un moindre risque cardiovasculaire et une diminution de mortalité par risque coronarien. Mais la consommation d'alcool est reliée de façon dose-dépendante à l'augmentation des chiffres de la tension artérielle (120,121). De plus, l'ingestion d'alcool entraîne la production d'acétaldéhyde, une substance se fixant aux protéines, aux lipides ou à l'ADN, altérant le fonctionnement des cellules, principalement les hépatocytes métabolisant l'éthanol.

L'hyperglycémie chronique entraîne une glycation (figure 32) des protéines également appelée réaction de Maillard (liaison entre un sucre et une protéine). Cette accumulation de protéines glyquées ou AGE (advanced glycated protein end product) se fixe sur ses récepteurs RAGE et initie des voies de signalisation du stress oxydant et celles induisant une augmentation de l'expression génique de cytokines pro-inflammatoires (122). Les protéines glyquées proviennent soit d'une source exogène telle que des aliments cuits à forte température ou d'une source endogène comme lors d'une hyperglycémie prolongée (figure 31). De plus, l'hyperglycémie et la résistance à l'insuline retrouvée chez les diabétiques de type II entraîne une augmentation de la synthèse des lipoprotéines VLDL (20).

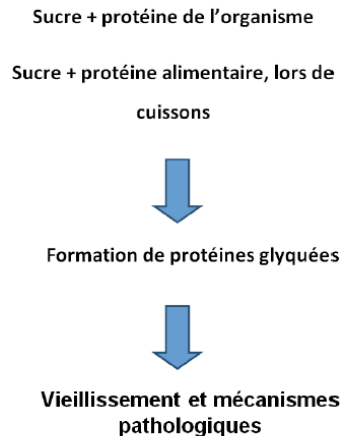


Figure 32 : Mécanisme simplifié du phénomène de glycation(123)

2.1.5. Objectifs

Manger est un acte de la vie de tous les jours et en tant que Français nous passons beaucoup de temps à table, c'est dire l'importance de notre alimentation dans notre quotidien. L'alimentation influence notre santé, même depuis notre vie fœtale (124). Il va de soi d'améliorer la qualité nutritionnelle de nos assiettes afin de nous protéger et de prévenir des maladies inflammatoires telles que l'athérosclérose et ses conséquences néfastes pour la santé. L'objectif est d'introduire le plus possible de nutriments anti-inflammatoires afin d'abaisser les taux des marqueurs de l'inflammation de bas grade.

Nous énoncerons et détaillerons les différents composants bénéfiques des aliments (anti-inflammatoires, antioxydant, hypocholestérolémiants). Nous verrons dans cette partie que les produits d'origine animale n'y figurent pas ou peu car ils n'apportent pas ou peu d'antioxydants comme les fruits et les légumes. Ils sont à consommer avec modération et peuvent totalement être remplacé par des produits d'origine végétale à condition d'appliquer un équilibre macro et micronutritionnel. Nous vous partagerons des exemples de menus anti-inflammatoire à la fin de cette partie.

2.2. Molécules antioxydantes / anti-radicalaires

Les molécules antioxydantes ou anti-radicalaires peuvent ralentir ou prévenir les processus d'oxydation en étant des agents de prévention ou de terminaison capables d'éviter ou de piéger les radicaux libres (125) dans le cadre de l'athérosclérose et d'autres maladies telles que les troubles cérébraux, les maladies dégénératives (126).

Les radicaux libres et d'autres molécules oxydantes telles que les ions peroxydes ou les ions oxygénés, sont néfastes car ils entraînent une peroxydation des lipides insaturés membranaires, mettant en péril l'intégrité de la cellule. Nos cellules ont évolué avec la présence d'oxygène, obligeant ces dernières à mettre en place des systèmes antioxydants.

Ces antioxydants peuvent être des :

- Antioxydants hydrosolubles (acide urique, acide ascorbique, taurine) ;
- Antioxydants liposolubles (caroténoïdes, vitamine A, E et ubiquinone),
- Enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase...),
- Système thiorédoxine et le système red/ox thiol.

Pour contrer de façon optimale l'oxydation des différents composants cellulaires (lipides membranaires, protéines et ADN), ces différents composants sont présents dans différents organites, dans les compartiments subcellulaire ainsi que dans l'espace extracellulaire (127). Les antioxydants alimentaires peuvent agir directement tels que les caroténoïdes, la vitamine C ou E, ou agir indirectement comme le sulphoraphane en stimulant les défenses antioxydantes naturelles. D'autres encore, agissent comme des cofacteurs d'enzymes antioxydantes comme le sélénium.

2.2.1. La vitamine A et les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments colorés présents chez les végétaux responsables de la couleur rouge, orangée, verte et jaune des fruits et légumes (128). Les caroténoïdes sont aussi appelés tétraterpénoïdes de par leur structure chimique. Cette grande famille de molécules liposolubles possède des propriétés antioxydantes. La lipophilie de ces molécules explique qu'elles doivent être ingérées avec des matières grasses afin d'accroître leur absorption (par exemple une vinaigrette avec des carottes râpées). Les caroténoïdes regroupent les carotènes (α , β et γ) et des molécules apparentées potentiellement productrices de rétinol ou de ses dérivés. La vitamine A se trouve naturellement dans le foie, les viandes, la chair de poisson, les œufs et les produits laitiers, où la vitamine A y est directement absorbée sous forme active et stockée dans le foie (voir figure 33).

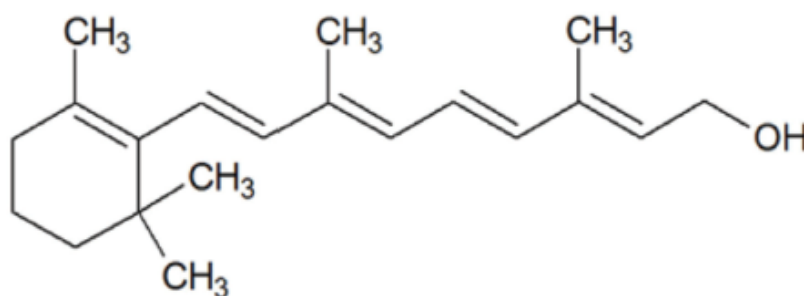


Figure 33 : Molécule de vitamine A ou rétinol (35)

Nous retrouvons le β -carotène (voir Figure 34) qui est le principal représentant de ce groupe, aussi appelé pro-drogue de la vitamine A (ou rétinol). Il fait partie des seules molécules pouvant assurer le rôle de provitamine A. En plus de cette propriété, il assure un rôle important en tant qu'antioxydant (piégeur de radicaux libre) (129), c'est-à-dire qu'il est capable de piéger deux espèces réactives de l'oxygène, l'oxygène moléculaire singulet et les radicaux peroxydes. Les radicaux peroxydes sont générés suite à une peroxydation lipidique (lipopéroxyde) et le piégage de cette espèce interrompt la séquence réactionnelle (130) protégeant ainsi les LDL de l'oxydation. Le β -carotène est formé de deux molécules de vitamine A comme le présente la figure 34.

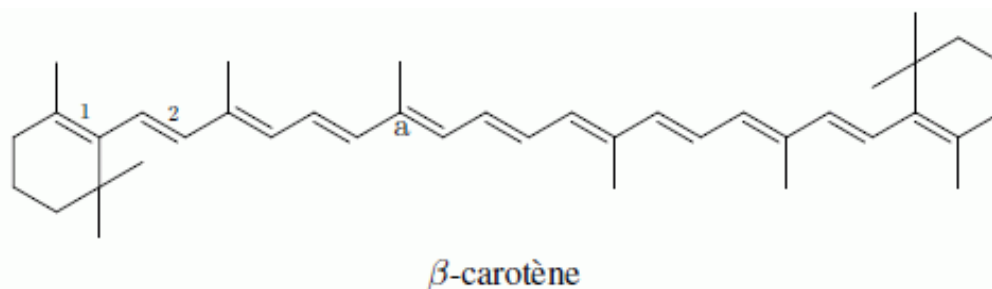


Figure 34 : Molécule de β -carotène(131)

Les autres caroténoïdes retrouvés dans notre alimentation sont la zéaxanthine, l'astaxanthine, la lutéine et le lycopène. La lutéine et la zéaxanthine sont des pigments présents en fortes concentrations dans la rétine, où elles filtrent les rayons ultra-violet (128). Bien que le lycopène ait des propriétés antioxydantes, nous détaillerons cette molécule dans la partie suivante « Les molécules anti-inflammatoires » car cette activité la caractérise davantage.

Le β -carotène est très présent dans notre alimentation, essentiellement dans le règne végétal : les carottes, les patates douces, les abricots, les melons, le potimarron, la butternut, les épinards etc (132). L'activité vitamine A du β -carotène s'exprime par rapport à celle du rétinol selon un système équivalent rétinol (ER). Chez l'Homme, 6 mg de β -carotène équivalent à 1 mg de rétinol en termes d'activité rétinol. Les RNP (références nutritionnelles pour la population) sont pour les adultes de 750 μ g d'ER par jour pour les hommes et 650 μ g pour les femmes. Pour les enfants les références nutritionnelles seraient de 450 à 550 μ g par jour, dont au moins 60% proviendrait des caroténoïdes (129).

Le lycopène (voir figure 37), est un tétraterpène de la famille des caroténoïdes également. C'est un pigment liposoluble que l'on retrouve principalement dans la tomate (dont sa biodisponibilité est augmentée lors de la cuisson), la pastèque, le pamplemousse, les fruits rouges etc...

Il a été prouvé que le lycopène a un pouvoir antioxydant in vitro. Certaines études épidémiologiques ont également mis en évidence des effets protecteurs contre la progression des maladies cardiovasculaires (133). Un rôle bénéfique du lycopène comme antioxydant dans la prévention des maladies cardio-vasculaires est suggéré mais les résultats restent controversés. Une supplémentation en lycopène a des effets positifs sur les lipides sanguins, la pression artérielle et la fonction endothéliale (134).

2.2.2. Les minéraux : zinc, cuivre et sélénium

Le zinc est un antioxydant global: il est co-facteur de la superoxyde dismutase cytosolique (SOD-1)(avec le cuivre), une enzyme à action antioxydante importante localisée dans le cytosol des cellules (135). La SOD fait partie de l'arsenal antioxydant enzymatique des êtres humains afin de lutter contre le stress oxydant. Seul l'ion cuivrique participe à l'acte catalytique au niveau du site actif. Ce dernier est lié à quatre résidus d'histidine dont l'un participe à l'activité catalytique en donnant des protons par l'intermédiaire du zinc (35).

Nous retrouvons du zinc dans les huîtres (en fortes quantités), le germe de blé (essentiellement dans le blé complet), la viande rouge, les abats, les graines de sésame grillées et dans la levure alimentaire entre autres (136).

Le cuivre est lui présent surtout dans certains abats (foie d'agneau, porc, bœuf), les champignons shiitaké, le cacao non sucré ou les noix de cajou non salées. On le retrouve en quantité intéressante également dans les légumineuses telles que les lentilles, les haricots blancs et rouge, les pois chiche et les céréales complètes (137).

Le sélénium est également un antioxydant par son rôle de co-facteur enzymatique permettant l'action de la glutathion peroxydase (GPX). La glutathion peroxydase est une sélénoprotéine formée de quatre sous-unités contenant chacune un atome de sélénium incorporé dans une molécule de séléno-cystéine. La glutathion peroxydase permet de catalyser la réduction d'hydroperoxyde en alcools avec oxydation du glutathion réduit (GSH) en glutathion oxydé (GSSG) selon la figure 35.

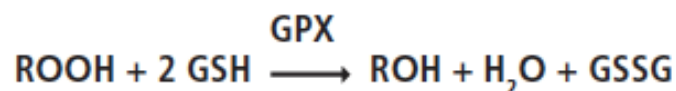


Figure 35 : La glutathion peroxydase (GPX) catalyse la réduction d'hydroperoxydes en alcools avec oxydation du glutathion réduit (GSH) en glutathion oxydé (GSSG)(35)

Le glutathion intervient dans le métabolisme des radicaux libres produits par l'oxydation des lipides des membranes cellulaires, dans le métabolisme hépatique (détoxification par la glutathion-s-transferase dans les réactions de phase II de la détoxification), et dans le maintien des muscles squelettiques et cardiaques. Le sélénium est présent dans les rognons de porc et de bœuf, l'ail, le poisson, les mollusques, les crustacés, les abats, les noix du Brésil, le jaune d'œuf et les céréales (138).

L'apport satisfaisant en sélénium pour la population générale chez l'adulte est de 70 µg par jour (139). Un déficit en sélénium conduit à une baisse de l'activité de la GPX cellulaire (35). Dès qu'une situation ou une pathologie est susceptible d'entraîner une production accrue de radicaux libres sources de lésions cellulaires et de médiateurs inflammatoires, le sélénium contrebalance ces effets néfastes grâce à la glutathion peroxydase. Nous pouvons ajouter que les taux de synthèse du glutathion sont également dépendant des apports en soufre, notamment par l'apport d'acide aminés soufrés tel que la cystéine, qui rentre dans la composition protéique du glutathion (140).

2.2.3. Le couple vitamine C/ vitamine E

La vitamine C est aussi appelée acide L-ascorbique et est hydrosoluble (figure 36). La vitamine C est un réducteur et un antioxydant, tout comme la vitamine E, en piégeant les radicaux libres. Elle régénère également la vitamine E après avoir été oxydée, régénère le glutathion et réduit le collagène, la DOPA et de nombreuses autres molécules oxydées. La vitamine C est régénérée par le glutathion, la SOD et la catalase, une autre enzyme antioxydante. C'est une vitamine qui se dégrade facilement à la chaleur, la lumière et au contact de l'air. Elle ne peut donc être apportée que par les fruits et légumes frais (35). On retrouve cette vitamine en grande quantité dans les agrumes (citrons, orange, pamplemousse...), dans les kiwis, les poivrons et les légumes verts.

Les références nutritionnelles pour la population (RNP) sont de 110 mg par jour pour un adulte. Cet apport est très facile à obtenir avec une alimentation équilibrée puisqu'une orange peut en fournir la moitié.

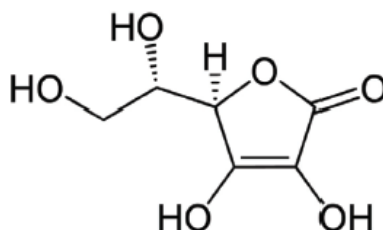


Figure 36 : Molécule de vitamine C d'acide ascorbique (35)

La vitamine E est aussi appelée α -tocophérol (α -TOH). Le γ -tocophérol étant le plus courant dans le monde vivant, ce sont tous les deux des composés terpéniques à noyau chromanol lipophiles. La vitamine E (figure 37) est un anti-radicalaire puissant en captant l'électron célibataire et en le stabilisant, interrompant ainsi la chaîne de propagation radicalaire. Elle protège de la peroxydation des lipides membranaires, mais pour rester active elle doit être régénérée par la vitamine C.

Les vitamines E et C forment le couple antioxydant le plus puissant de notre organisme avec le glutathion qui est dans le cycle de régénération de la vitamine C. La vitamine E est retrouvée dans les germes de céréales, les fruits secs, les légumes verts, les huiles végétales, les œufs, le poisson, le lait et les laitages. Des déficits en vitamine E sont reliés aux maladies cardiovasculaires, cette vitamine protégeant l'oxydation des acides gras, dont ceux portés par les lipoprotéines LDL (35).

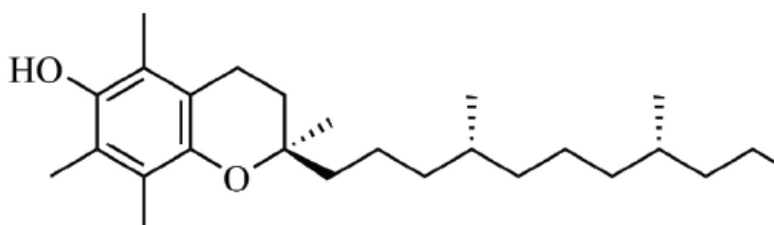


Figure 37 : Molécule de vitamine E ou α -tocophérol (35)

L'association d'antioxydants différents accroît de façon importante l'effet antiradicalaires, et ce de façon plus importante que la somme des effets de chaque antioxydant mesuré séparément.

2.2.4. Coenzyme Q10

Le coenzyme Q10 est naturellement présent dans l'alimentation telle que les poissons gras (maquereaux, sardines, saumon, truite, hareng), les oléagineux (cacahuètes, graine de sésame, pistaches), les légumes (brocoli, chou-fleur, épinard) et les fruits (fraises, oranges). Lors d'une alimentation équilibrée, nous pouvons ingérer 3 à 10 mg par jour environ.

Comme vu précédemment, le coenzyme Q10 est une enzyme naturellement produite par nos propres cellules mais notre production s'amointrit en vieillissant. Un apport régulier par une alimentation variée permet de maintenir des quantités acceptables de coenzyme Q10.

Le coenzyme Q10 (figure 38) étant lipophile, son absorption est similaire à celle des lipides dans le tractus gastro-intestinal et est augmentée si elle est ingérée avec un repas gras. Le CoQ10 a besoin des sécrétions pancréatiques et de la bile pour être absorbé dans l'intestin grêle. Une fois absorbé, le coenzyme Q10 est transporté vers le foie et y est réduit en ubiquinol. A partir d'ici, il sera transporté par des lipoprotéines de basses densité (LDL ou VLDL) dans la circulation.

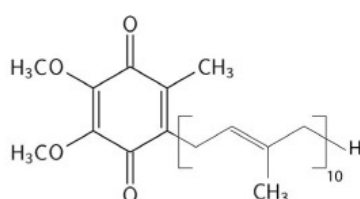


Figure 38 : Molécule d'ubiquinone (forme réduite)(87)

Comme complément alimentaire oral, le coenzyme Q10 peut se présenter sous différentes formes : comprimés, ou gélules remplies de poudre ou suspensions d'huiles dans des capsules molles (87). Les doses sous forme de compléments alimentaires vont de 30 à 400 mg. A doses pharmacologiques nous pouvons atteindre jusqu'à 1200 mg par jour selon les pathologies pour lesquelles il est prescrit (dans d'autres pays qu'en France). Les autorités européennes sanitaires ne se sont pas prononcé sur les usages des compléments alimentaires à base d'ubiquinone jusqu'à maintenant mais ont interdit certaines allégations de santé (141) concernant les compléments qui en contiennent.

Le coenzyme Q10 permet de régénérer l'acide ascorbique (vitamine C) et le tocophérol (vitamine E) (88), eux même des cofacteurs antioxydants, ce qui en fait un acteur important dans la lutte antioxydante et anti-inflammatoire.

2.2.5. Polyphénols

Les polyphénols ou composés phénoliques regroupe un vaste ensemble de molécules, divisés en plusieurs classes chimiques. Leur point commun est la présence d'au moins un cycle aromatique à 6 carbones, lui-même porteur d'un nombre variable de fonction hydroxyles (OH) (142).

Les polyphénols sont des piègeurs de radicaux libres et des chélateurs d'ions métalliques (notamment le fer), ils inhibent des enzymes générant des radicaux libres et exercent une up-régulation des enzymes antioxydantes. Les polyphénols sont une grande famille de molécules dont on distingue deux classes : les polyphénols flavonoïdes et les polyphénols non-flavonoïdes.

Les polyphénols flavonoïdes sont les molécules qui nous intéressent car ils rassemblent la sous-classe des flavonoïdes, des anthocyanes et des tanins. Plus particulièrement, les flavonoïdes (à proprement parlé) ont un effet protecteur dans les maladies cardiovasculaires et sont maintes fois citées dans différentes études. Beaucoup d'aliments contiennent des

polyphénols, nous allons en citer quelques-uns. Le thé et le vin notamment ont une teneur importante en polyphénols flavonoïdes grâce aux tanins (35) ou aux épigallocatechines. Le chocolat noir possède également des polyphénols, plus particulièrement des flavanols, qui participent au ralentissement du vieillissement, améliore la sensibilité à l'insuline, et la fonction vasculaire (90).

La figure 39 présente les principaux composés anti-oxydants que l'on rencontre fréquemment dans notre alimentation.

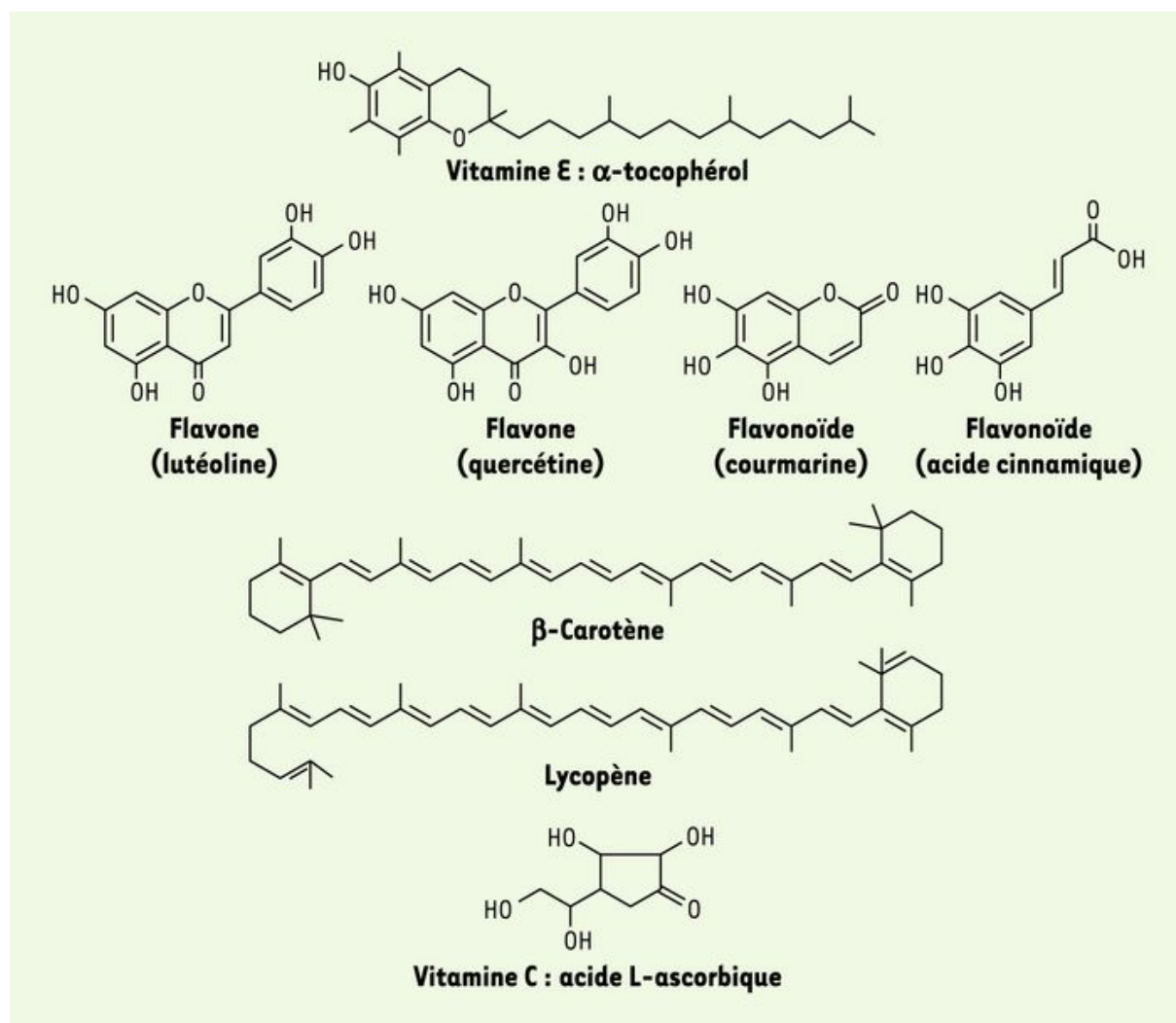


Figure 39 : Principaux composés anti-oxydants alimentaires(125)

2.2.5.1. Polyphénols flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés polyphénoliques comprenant 15 atomes de carbones, soit deux noyaux aromatiques reliés par un pont de 3 carbones. Ils ont des rôles variés dans les plantes en tant que métabolites secondaires.

2.2.5.1.1. Les polyphénols flavonoïdes

Les isoflavones (figure 40) issus notamment du soja, semblent avoir des propriétés hypocholestérolémiantes par son action oestrogène like (les estrogènes naturels ayant une action hypocholestérolémiante naturelle). Les isoflavones, ayant également des propriétés antioxydantes, pourrait prévenir l'oxydation des particules de LDL-cholestérol (143). Ces différents mécanismes permettent une prévention de l'athérosclérose et donc des maladies cardiovasculaires au sens large.

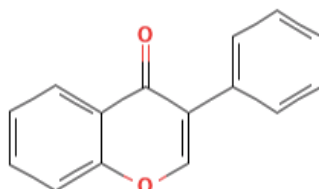


Figure 40 : Structure de base des isoflavones(144)

Nous pouvons noter également que l'épigallocatechine gallate (ou EGCG) (figure 41) est un flavonoïde de la famille des flavanols. Comme de nombreux autres polyphénols aux propriétés antioxydantes, les catéchines sont des réducteurs chimiques et oxydables. C'est ce qui explique l'oxydation des feuilles de thé vert en thé noir ou le brunissement d'une pomme lorsqu'on la coupe. L'action des polyphénols et plus particulièrement des catéchines dans la prévention des maladies cardio-vasculaire est due en partie à leur action antioxydante mais il est de plus en fréquent de parler de modulation de l'expression des voies de signalisation cellulaire, entraînant des changements de l'expression de gènes. Ces modifications entraînent à leur tour des modifications métaboliques et des effets probables sur la santé (145). L'EGCG peut inhiber l'activité urokinase, l'activité des MAPKs, de la lipooxygénase et l'activité cyclooxygénase dans les cellules tumorales (146).

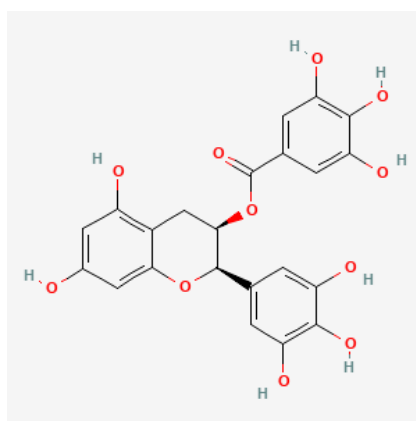


Figure 41 : Molécule de gallate d'épigallocatechine (EGCG)(147)

2.2.5.1.2. Les anthocyanes

Les anthocyanes (figure 42) sont des pigments végétaux solubles dans l'eau qui sont responsables de la coloration rouge/bleue des plantes, des fleurs, des graines et des fruits (148). Ils sont principalement présents dans la peau mais ils sont aussi présents la chair des baies. Dans la nature les anthocyanidines se retrouvent sous forme d'hétérosides (composés formés d'un sucre et d'une autre molécule non glucidique appelée aglycone), appelés anthocyanes. Leur teneur dans les fruits et les légumes peuvent variés de 0,1 à 1% de leur poids sec. Bien qu'il existe une grande variabilité en fonction du mode de culture et du stockage, deux portions de bleuets frais apportent 240 mg d'anthocyanes et deux verres de vins rouges 56mg. Plusieurs études montrent un effet positif d'une consommation régulière d'anthocyanes, associant une réduction du risque coronarien allant de 12 à 32% (149).

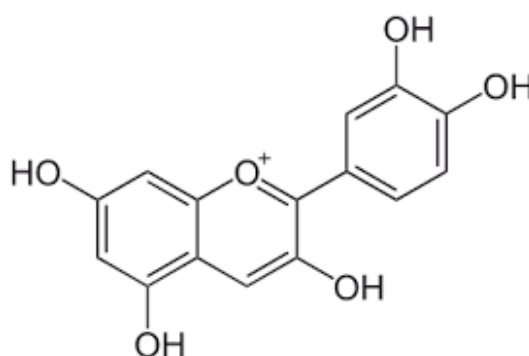


Figure 42 : Principal anthocyane de *Vaccinium myrtillus* : la cyanidine(150)

2.2.5.1.3. Les tanins

Les tanins sont des composés phénoliques aux structures complexes, de saveur astringente et ont tous en commun la propriété de tanner la peau c'est-à-dire la rendre imputrescible (150). Les tanins ont des propriétés anti-radicalaires et antioxydantes (151). Nous retrouvons des tanins dans le thé, le vin rouge, les raisins, le café, le cacao, la peau des pommes, canneberge.

2.2.5.2. Polyphénols non-flavonoïdes

2.2.5.2.1. Les stilbènes

Parmi les polyphénols non-flavonoïdes, ceux qui nous intéresseront le plus seront les stilbènes. Le resvératrol (figure 43), un antioxydant connu, très largement retrouvé dans le vin rouge par sa présence dans le raisin, est un stilbène très intéressant d'un point de vue de la santé. On dit qu'il serait responsable du « French Paradoxe », c'est-à-dire que pour la même quantité de graisses animales consommées, comparés à d'autres pays, les français seraient moins atteints par les maladies cardio-vasculaires.

Le resvératrol a des propriétés anticancéreuses. En effet, ce phytophénol alimentaire modulerait l'expression de micro ARN impliqués dans la réponse inflammatoire et dans la naissance des cancers (152). Bien connu dans le vin, les tanins sont aussi présents dans le thé, la pomme ou le kaki.

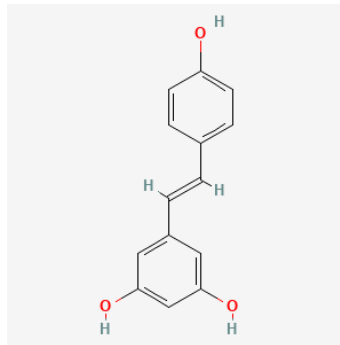


Figure 43 : Molécule de resvératrol(153)

Il existe également de nombreux autres polyphénols dans notre alimentation comme la quercétine présente dans les oignons ou la fisétine dans les fraises et le concombre.

2.2.6. Le sulforaphane

Le sulforaphane (figure 44) est présent dans les légumes de la famille des crucifères (brocoli, chou de Bruxelles, chou rouge, radis, la roquette et le chou kale). Ce composé est obtenu par mastication de l'aliment cru en mettant en contact deux molécules permettant la formation de sulforaphane. Les glucosinolates présents dans la plante, et plus particulièrement la glucoraphanine (majoritaire dans le brocoli), mise en contact grâce à la mastication avec une enzyme la myrosinase, agit sur la glucoraphanine pour libérer du sulforaphane.

Le sulforaphane est un modulateur génétique puissant connu pour son action sur l'activation du facteur de transcription Nrf2 qui contrôle l'expression des antioxydants naturels de l'organisme. D'autres molécules tels que les polyphénols peuvent activer cette voie mais le sulforaphane est l'activateur le plus puissant actuellement connu(90). Le sulforaphane fait alors parti des anti-oxydants à action indirecte puisqu'il n'agit pas directement sur les radicaux libres mais déclenchent une cascade de voies de signalisation suite à l'activation de gènes stimulant les défenses anti-oxydatives.

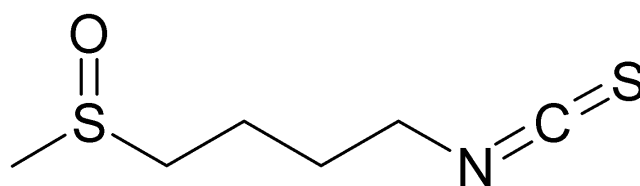


Figure 44 : Molécule de sulforaphane

2.3. Les molécules antiinflammatoires

2.3.1. Acide gras mono- insaturés et polyinsaturés

2.3.1.1. Acides gras polyinsaturés oméga-3

Les acides gras oméga-3 sont des acides gras insaturés essentiels tels que l'acide alpha-linolénique (ALA) (figure 43). Les acides gras oméga 3 à longues chaines tels que l'acide docosahexaénoïque (DHA) (figure 44) et l'acide eïcosapentaénoïque (EPA) sont synthétisés par l'être humain à partir de l'acide gras à courte chaine qui est l'acide alpha-linolénique (ALA).

Cette conversion est permise grâce à une désaturase. Cependant le taux de conversion de l'ALA en DHA serait trop faible pour pouvoir couvrir les besoins en DHA. Ce dernier est donc considéré comme étant un acide gras indispensable et doit être aussi apporté par l'alimentation (154). Ces conversions dépendent de la quantité d'ALA ingérée, de la quantité d'acide linoléique (LA un oméga-6) qui est en concurrence pour la même désaturase et des quantités de DHA et d'EPA.

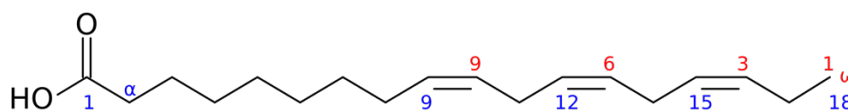


Figure 45 : Molécule d'acide alpha-linolénique (ALA)

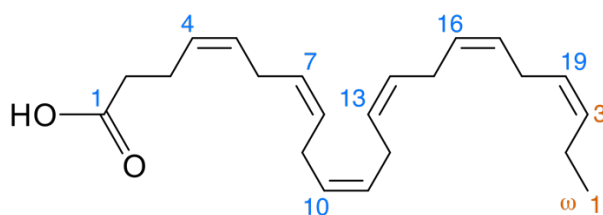


Figure 46 : Molécule d'acide docosahéaénoïque (DHA)

Dans une étude sur les effets de la supplémentation d'acides gras oméga 3 sur le profil lipidique plasmatique (triglycérides, cholestérol et lipoprotéines) chez des sujets diabétiques non insulino-dépendants, les sujets étaient divisés en deux groupes (témoin/ avec supplémentation en oméga-3). Les résultats montrent qu'un apport modeste en acides gras oméga3, comme celui que l'on pourrait obtenir en consommant régulièrement du poisson, réduirait la concentration de triglycérides plasmatique sans affecter la concentration de cholestérol LDL ou HDL (139,141).

En effet les oméga 3 régulent les voies de médiateurs inflammatoires dans les hépatocytes et des adipocytes via les voies de cyclooxygénases et de la lipooxygénase. Les produits oxygénés issus du métabolisme des oméga 3, à savoir les résolvines et les protectines, se comportent comme des médiateurs endogènes exerçant de puissantes action anti-inflammatoire et immunorégulatrices via les récepteurs activés par les proliférateurs des peroxysomes (PPAR) et les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) (155). Les acides gras oméga 3 peuvent être utilisés dans la prise en charge des hypertriglycéridémies et du post-infarctus du myocarde pour leur effet hypotriglycéridémiants ainsi que leurs actions sur l'hémostase et la tension artérielle (156).

Nous retrouvons les acides gras oméga 3 dans de nombreux oléagineux et leurs huiles, des poissons gras, de la viande et des produits laitiers issus d'animaux nourri avec de l'herbe (voir tableau 18, 19 et 20) (154). Les huiles végétales riches en oméga 3 ne supportent pas la friture et le chauffage intense sous peine de voir ces acides gras insaturés s'oxydés. Il est recommandé de les consommer en salade ou en assaisonnement en fin de cuisson.

Tableau 19 : Aliments les plus riche en acide gras alpha-linolénique (157)

Aliments	Teneur en acide alpha-linolénique (g/100g)
Huile de lin	53,3
Graine de lin brun	21
Graine de chia séchée	17,8
Huile de noix	11,9
Huile de colza	7,54
Noix séchée	7,5

Tableau 20 : Aliments riches en acides gras DHA (157)

Aliments	Teneur en DHA (g/100g)
Maquereau fumé	3,35
Sardines à l'huile d'olive (égouttée)	1,69
Saumon poêlé / grillé	1,5
Hareng poêlé/grillé	1,23
Saumon cru	1,12

Tableau 21 : Aliments riches en EPA (157)

Aliments	Teneur EPA (en g/100g)
Hareng fumé	2,98
Maquereau filet sauce égoutté	2,87
Sardine cuite égouttée	1,31
Saumon poêlé	0,78

2.3.1.2. Acides gras polyinsaturés omega-6

Les acides gras oméga 6 sont aussi des acides gras insaturés essentiels. L'acide linoléique est l'acide gras oméga 6 précurseur de tous les autres acides gras oméga 6. Outre l'apport énergétique apporté comme tout lipide, les acides gras oméga 6 sont des précurseurs de molécules telles que l'acide arachidonique, la prostaglandine E2, la prostacycline, le thromboxane A2 et le leucotriène B4. Ces molécules ayant un rôle dans la cascade de signalisation cellulaire de l'inflammation, sur la vasomotricité ou l'agrégation plaquettaire. L'acide gamma-linolénique (GLA) et l'acide linoléique (figure 47) sont les acides gras oméga 6 les plus répandus dans les végétaux. Le GLA peut être synthétisé à partir de l'acide linoléique, et servir à la production d'EPA ou acide eicosapentaénoïque.

La consommation d'acides gras oméga 6 est très souvent suffisante voir excessive. C'est surtout le rapport entre les apports oméga 3 et oméga 6 qui est déséquilibré : l'idéal étant d'avoir un rapport de 1/5 alors que nous atteignons généralement 1/15 ou 1/20. Cette observation s'explique par le fait que l'alimentation humaine comme l'alimentation animale, a été enrichie en aliments riches en oméga 6 tels que le tournesol, le soja ou le maïs (denrées bon marché) pendant des dizaines d'années (voir tableau 22). De nos jours l'alimentation des animaux d'élevage est souvent enrichie d'aliments riche en oméga 3 comme le lin, la luzerne

ou le colza afin d'augmenter nos apports en oméga 3 via les œufs, la viande et les produits laitiers (158).

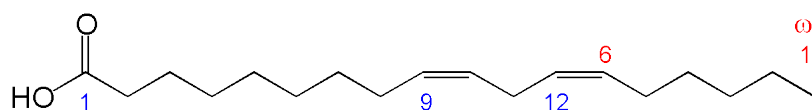


Figure 47 : Molécule d'acide linoléique, un acide gras oméga 6 très répandu dans les huiles végétales

Tableau 22 : Huiles végétales riches en acide linoléique (g/100g)

Aliments	Teneur en acide linoléique (g/100g)
Huile de pépin de raisin	63,7
Huile de tournesol	56,3
Huile de noix	56,1
Huile de maïs	54,1
Huile de soja	52
Huile pour friture	43,7
Huile de sésame	39,6

2.3.1.3. Acides gras mono-insaturés ou oméga 9

Le principal représentant des acides gras mono-insaturé est l'acide oléique (figure 48), présent dans l'huile d'olive majoritairement. Il existe peu d'étude sur les acides gras mono insaturés, mais beaucoup sur la consommation d'huile d'olive et sur le régime méditerranéen. Il est cependant établi que les acides gras mono-insaturés exercent une action favorable sur le profil lipidique, c'est-à-dire une diminution des taux de LDL-cholestérol, et augmentent les concentrations de HDL-cholestérol, comparativement aux glucides et aux acides gras saturés (159). Les acides gras mono-insaturés réduisent la proportion de lipoprotéine petites et denses et diminuent la susceptibilité des LDL à l'oxydation, en comparaison aux acides gras polyinsaturés oméga 6.

L'huile d'olive est un élément nutritionnel important dans le régime méditerranéen. Les résultats de plusieurs études convergent vers un effet protecteur d'une alimentation riche en huile d'olive vis-à-vis de l'incidence des maladies cardio-vasculaires ainsi qu'à une amélioration des marqueurs cardio-métaboliques tels que la pression artérielle, la glycémie et la dyslipidémie notamment par la réduction du LDL-cholestérol et de l'oxydation des LDL (160).

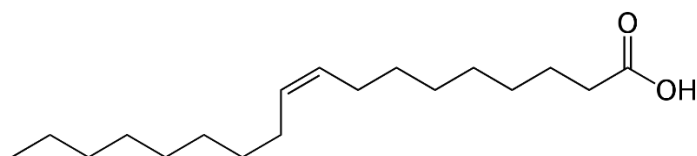


Figure 48 : Molécule d'acide oléique, principal représentant des acides gras mono-insaturés

2.3.2. Curcumine

La curcumine est le principal pigment du curcuma (*Curcuma longa*). C'est un pigment polyphénolique donnant une couleur jaune (c'est le colorant alimentaire E100) (figure 49).

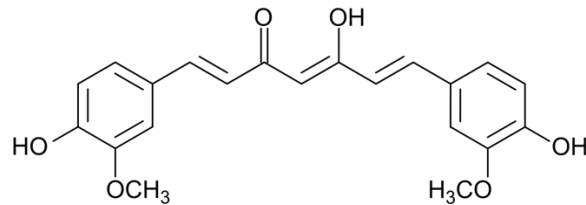


Figure 49: Molécule de curcumine (*Curcuma longa*)

En phytothérapie traditionnelle, le curcuma est utilisé pour favoriser la sécrétion de bile, en cas de digestion difficile et pour stimuler l'appétit (161). Il permettrait de diminuer les concentrations de cholestérol et de triglycérides de façon dose dépendante, ce qui s'explique notamment par l'augmentation de l'excrétion biliaire de cholestérol (162).

La curcumine possède des effets anti-inflammatoires démontrés par de nombreuses études (163), identiques aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène et le diclofénac sans leurs effets indésirables sur le tube digestif. Il a également été démontrés que la curcumine possède des propriétés antioxydantes, comparable à celles de la vitamine C (164). La curcumine inhibe l'expression de la COX-2, alors que les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibe l'activité catalytique de la COX-2 (figure 50).

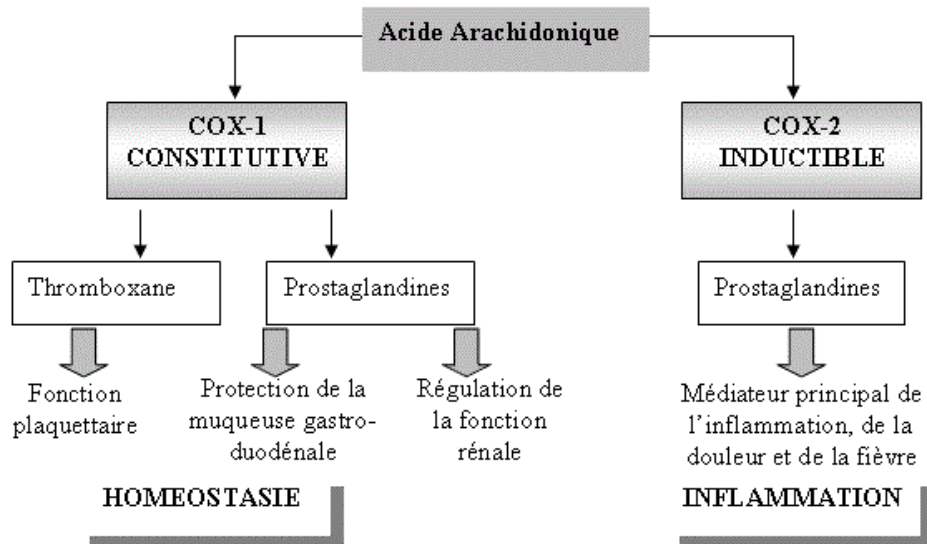


Figure 50 : Schéma général des COX

La curcumine agit également en tant qu'antiagrégant plaquettaire. Cette propriété serait directement liée à l'inhibition du thromboxane A₂ (promoteur de l'agrégation), ainsi qu'à l'activation des prostacyclines, inhibitrice de l'agrégation (figure 49).

A un autre niveau de la cascade inflammatoire, la curcumine inhibera la phospholipase A₂, responsable de la synthèse de l'acide arachidonique. Cette propriété a été démontrée sur la muqueuse colique (165).

On retrouve du curcuma dans le rhizome *Curcuma longa* et dans le curry également. La biodisponibilité du curcuma est améliorée par la présence de pipérine, principal alcaloïde du poivre noir, inhibant les voies d'élimination de la curcumine. Il est donc recommandé d'ajouter du poivre noir moulu lorsqu'un plat contient du curcuma et plutôt en fin de cuisson afin d'éviter la dégradation de leurs propriétés respectives par la chaleur.

2.3.3. L'oléocanthal

L'oléocanthal (figure 49) est le principal polyphénol de l'huile d'olive. Il est responsable de la sensation de brûlure dans la gorge lors de sa consommation. Il possède des effets anti-inflammatoires puissants comparables aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). La consommation d'huile d'olive est dénuée d'effets indésirables aux doses recommandées et aux doses consommées par rapport aux AINS (2 à 4 cuillères à soupe). L'oléocanthal agit tel un AINS en inhibant les COX-1 et 2 de façon dose-dépendante. Chez des patients à haut risque cardiovasculaire, l'administration quotidienne d'huile d'olive riche en oléocanthal a entraîné en 2 mois une diminution du poids corporel, du tour de taille et de certaines interleukines pro-inflammatoires (IL-6 et IL-17A) (166). Sachant qu'une huile d'olive vierge extra de bonne qualité contient en moyenne 0,2 mg/mL d'oléocanthal, une consommation quotidienne de 40 mL (soit 4 cuillères à soupe) par jour en apporterait 8 mg, représentant environ 10% de la dose minimale efficace d'ibuprofène (167). De plus, l'oléocanthal possède des propriétés anti-hypertensives(168) reconnues en phytothérapie.

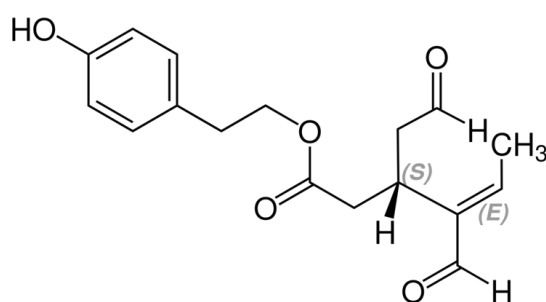


Figure 51 : Molécule d'oléocanthal, le polyphénol antiinflammatoire de l'huile d'olive

L'huile d'olive doit être de préférence vierge c'est-à-dire extraite à froid et sans ajout d'additifs, ce qui garantit que l'huile est directement issue du pressage du fruit, sans raffinage. L'appellation « extra » des huiles d'olive, signifie qu'elle possède un taux d'acidité libre inférieur à 0,8% exprimé en acide oléique. Si ce dernier est supérieur à 0,8% alors l'huile est appelée huile d'olive vierge.

L'acidité libre correspond aux acides oléiques libres (présents autant dans les olives que dans l'huile d'olive), c'est-à-dire ceux qui ne sont pas sous forme de triglycérides. L'augmentation de l'acidité libre dans une huile d'olive entraîne une détérioration des caractéristiques organoleptiques de l'huile. Ces dernières représentant le second critère nécessaire à l'obtention d'une huile vierge extra. Ces appellations doivent respecter les règles établies par la Communauté Européenne (règlement 2568/91 et ses modifications ultérieures).

Lorsqu'on choisit une huile d'olive, certains critères d'achats sont importants. Elle doit :

- Être de première pression à froid
- Être vierge extra
- Être « piquante » : plus elle pique au fond de la gorge et plus elle est riche en oléocanthal
- Ne pas avoir une odeur rancie
- Être conditionnée dans une bouteille en inox ou en verre de couleur vert foncé et stockée dans un endroit frais et sec

Il conviendra de consommer l'huile d'olive sans modération (ou presque) plutôt en assaisonnement et en fin de cuisson, car la chaleur dégrade ses acides gras vers 190°C (169).

2.3.4. La vitamine D

La vitamine D (figure 52) est une vitamine liposoluble, essentielle au métabolisme phosphocalcique du corps humain. Sous le terme générique de vitamine D, se cache deux formes différentes. L'ergocalciférol ou également appelée vitamine D2 est présente dans l'alimentation d'origine végétale (champignons, céréales ou levures par exemple). Le cholecalciférol ou vitamine D3 est cette fois-ci la forme de vitamine D présente dans les produits d'origine animale (poissons gras, produits laitiers non allégés en matière grasse) (170) et celle que l'on synthétise dans notre épiderme sous l'action des rayons ultra-violet de type B.

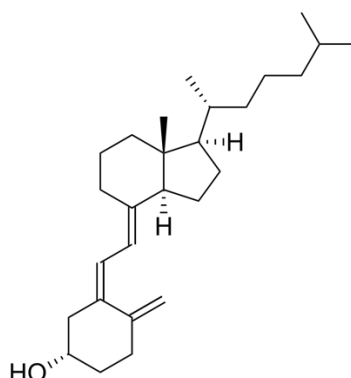


Figure 52 : Structure moléculaire du cholecalciférol ou vitamine D3

Compte tenu des faibles concentrations de vitamine D dans l'alimentation, la synthèse endogène demeure la principale source de vitamine D (figure 53). Le précurseur, présent dans les membranes lipidiques des kératinocytes, est photo-oxydé par les rayons ultra-violet B. Rapidement, la pré-vitamine D3 est transformée en vitamine D3 (cholecalciférol), puis hydroxylée une première fois par le foie en 25-hydroxyvitamine D3 ou calcidiol puis une seconde fois au niveau du rein en 1,25-dihydroxyvitamine D3 ou calcitriol. Le calcitriol correspond à la forme biologiquement active de la vitamine D. Lorsque l'on absorbe de la vitamine D2 ou de l'ergocalciférol, cette dernière est métabolisée de la même façon en calcitriol pour être active.

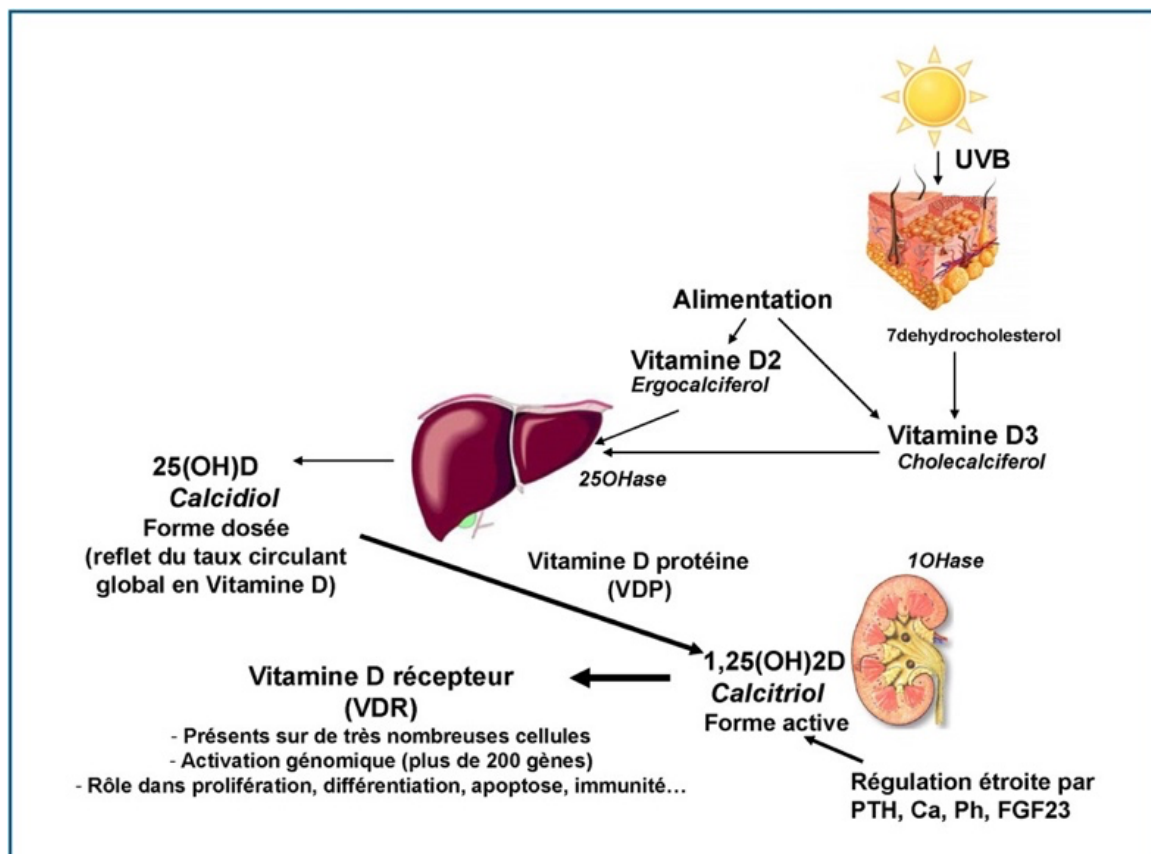


Figure 53: Synthèse et métabolisme de la vitamine D(171)

Outre les effets sur le métabolisme phosphocalcique bien connus depuis longtemps, de récentes études prouvent l'intérêt de la vitamine D dans d'autres domaines. Elle aurait une action immunomodulatrice, l'impliquant dans le contrôle et la différenciation de nombreux types cellulaires et l'inhibition de leur prolifération. Cette vitamine est plutôt considérée comme une hormone du fait de sa synthèse par l'organisme et de son action sur des récepteurs nucléaires appartenant à la superfamille des stéroïdes (171). Sa carence aurait un lien avec des maladies inflammatoires telles que l'athérosclérose, l'asthme ou la sclérose en plaque. Des études indiquent que la signalisation de la vitamine D module de nombreuses réponses inflammatoires. Cela comprend la régulation de l'expression de gènes qui génèrent les médiateurs pro-inflammatoires, comme les cyclooxygénases (COX) ou la lipooxygénase. Plusieurs cellules du système immunitaire (monocytes/macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B/T) possèdent des récepteurs à la vitamine D (RVD) à leur surface, entraînant des réponses individuelles de chaque type de cellule (172). Concernant l'athérogénèse, le calcitriol réduit l'adhésion et la migration des macrophages ainsi que la formation des cellules spumeuses chez des patients diabétiques de type II (173). Cependant d'autres études n'ont pas prouvé un lien entre athérosclérose et carence en vitamine D.

Les références nutritionnelles pour la population sont de 15 µg de vitamine D par jour pour un adulte. Selon les données de l'étude INCA 3, les apports quotidiens en vitamine D chez l'adulte dans la population française assurent 3,1 µg de vitamine D par jour. Ainsi les recommandations pour augmenter ses apports en vitamine D sont de s'exposer 15-20 min par

jour au soleil (visage, mains, bras) et de consommer des aliments riches en ergocalciférol ou cholecalciférol tels que les poissons gras (maquereau, sardines, hareng, saumon), certains champignons (cèpes, girolles ou morilles), du jaune d'œuf, du chocolat noir, des produits laitiers entiers et des abats et de la viande dans une moindre mesure (174).

2.4. Les hypoglycémiants/ hypolipidémiants

2.4.1. Les fibres solubles

Les fibres alimentaires sont des polysaccharides qui traversent les intestins sans être absorbés ni digérés. Les fibres solubles (pectine, glucanes, alginates, inulines...) ont la caractéristique d'être solubles dans l'eau et de créer un gel visqueux qui tapissent les muqueuses intestinales et diminuent et ralentissent l'absorption des nutriments tels que les sucres et les graisses alimentaires (175). Ce type de fibre permet ainsi de diminuer la glycémie et la concentration de cholestérol sanguin (176). Elles ont aussi une action pré-biotique : elles sont fermentées par la flore intestinale, produisant des acides gras à chaîne courte qui sont absorbés et participent à l'apport énergétique. Nous les retrouvons dans les céréales telles que l'avoine, l'orge, le sarrasin, le seigle, mais aussi dans les légumes comme les carottes, les courgettes, les asperges, les pommes de terre etc... Les fruits les plus riches en fibres solubles sont les oranges, pamplemousse, pomme, prunes, coin, fraises et les pruneaux.

2.4.2. Les fibres insolubles

Les fibres insolubles sont des fibres présentes dans les enveloppes ou dans les parois des végétaux comme la cellulose ou la lignine. Ces fibres restent en suspension dans les liquides digestifs et permettent d'augmenter le volume du bol alimentaire, assurant un effet de satiété. Les fibres insolubles se gonflent au contact de l'eau, permettant de lutter contre la constipation (176). Les fibres insolubles participent, avec les fibres solubles à la diminution de l'absorption des nutriments, diminuant la glycémie et la concentration de cholestérol. La tolérance des fibres insolubles est moins bonne que ses homologues solubles. Elles peuvent être l'origine de ballonnements, flatulences et de douleurs abdominales. Il est ainsi conseillé d'augmenter progressivement ses apports en fibres, le temps que notre microbiote intestinal s'adapte. Les aliments les plus riches en fibres insolubles sont les céréales complètes comme le blé complet, le riz complet ou le boulgour. Parmi les légumes, les plus riches seront les petits pois, les choux de Bruxelles, les épinards ou encore les salsifis. Les dattes, les pommes avec la peau, les poires ou la rhubarbe sont riches en fibres insolubles également. Les légumineuses comme les haricots rouges, les lentilles ou les pois chiches et certains oléagineux comme les graines de chia ou de lin en sont une source alimentaire non négligeable. Pour tous ces légumes ou les légumineuses, il est fortement conseillé de les rincer après cuisson afin d'éliminer les anti-nutriments présents sur leur enveloppe, sous peine d'avoir des difficultés de digestion. Les produits laitiers, les viandes et les matières grasses (huiles végétales, beurre) ne contiennent pas de fibres.

Il a été observé qu'en un siècle, notre consommation de fibre a drastiquement diminuée, passant de 30 à 45g par jour à 20 ou 10g par jour à cause d'une alimentation riche en produits ultra-transformés, dont les procédés de transformation ont détruit une partie de ces fibres. Nos goûts et nos habitudes (tentation, publicités, effet de mimétisme...) nous font consommer

des produits pauvres en fibres et minéraux mais riches en énergie tels que les fromages, la viande ou les pâtisseries. Il est ainsi recommandé de consommer 30 à 45g de fibres (solubles et insolubles) par jour afin de favoriser un bon transit (tableau 23). En consommant une portion de légumes et/ou légumineuses, avec des céréales complètes et un fruit à chaque repas, il est aisé d'atteindre les recommandations journalières.

Tableau 23: Quantité de fibres (en g) contenu dans 100g d'aliments(176)

ALIMENTS	QUANTITÉ DE FIBRES (G)
Son de blé	40-45
Son d'avoine	17-25
Figues sèches	10
Graines oléagineuses (cacahuètes, tournesol, etc.)	5-13
Dattes	8,7
Flocons d'avoine	8,3
Pain complet	7,5
Haricots blancs cuits	6,3
Pruneaux	6-7
Artichauts	5,2
Pain bis	5
Pois chiches cuits	4
Petits pois cuits	4,4
Lentilles cuites	4-5
Pain blanc	2-3
Riz complet cuit	1,8
Légumes	1-4
Fruits frais	1-2,5

L'amidon résistant est une forme d'amidon qui n'est ni digéré ni absorbée par nos intestins. Ainsi d'un point de vu diététique, il agit comme une fibre alimentaire. Même s'il n'est pas encore prouvé que la fermentation d'amidon résistant conduit à la synthèse d'acide gras à chaine courte par le microbiote, il est assuré qu'une consommation régulière de cette forme d'amidon est bénéfique pour la santé du colon. Nous retrouvons de l'amidon modifié dans les bananes vertes, dans le riz ou les pommes de terre cuite puis refroidi.

2.4.3. Les phytostérols

Les phytostérols sont des stérols issus de matières grasses végétales. Les phytostérols inhibent l'absorption du cholestérol par des mécanismes complexes, entraînant une baisse des concentrations de cholestérol totaux et de LDL-cholestérol (177). Les phytostérols sont notamment présents dans les margarines ou des produits apparentés. Il n'en reste pas moins que des matières grasses et leur consommation doit être modérée (178), dans le cadre d'une hygiène de vie saine.

3. Le régime méditerranéen en pratique

Le socle du régime méditerranéen repose sur un socle commun, notamment par la consommation de céréales, surtout complètes, de légumineuses et d'oléagineux. Les protéines d'origine animale sont également consommées régulièrement mais en quantité modérée. Il en est de même pour les produits laitiers. L'alimentation méditerranéenne utilise largement l'huile d'olive, qui est son produit phare, tout comme les épices et les herbes fraîches ou sèches pour assaisonner les plats. Les sucreries seront consommées de façon occasionnelle et avec modération. Aujourd'hui le régime méditerranéen, également appelé régime crétois, est officiellement reconnu par la communauté scientifique comme ayant des effets bénéfiques sur les dyslipidémies et les maladies coronariennes, notamment par la présence d'acide oléique.

Le régime méditerranéen se démarque par :

- L'apport important d'acides gras mono-insaturés, notamment par l'apport d'huile d'olive
- L'équilibre entre les acides gras oméga 6 et les acides gras oméga 3

Il est important de rappeler également l'importance de ne pas ou peu saler son alimentation car beaucoup de produits de l'alimentation courante (comme le pain ou le fromage) sont déjà très salés. L'excès de sel attire l'eau et donc en grande quantité cet excès va augmenter les résistances artérielles et in fine augmenter la tension artérielle et le travail du cœur. Il est également important de boire régulièrement de l'eau tout au long de la journée et en petite quantité durant les repas pour ne pas diluer les enzymes digestives ce qui diminuera la biodisponibilité des nutriments.

3.1. Apports suffisants en fibres : fruits et légumes à volonté

La consommation de fruits et de légumes doit être diversifiée tout au long de la journée. Il est important de consommer des légumes crus afin de bénéficier d'un maximum de vitamines et de minéraux. Les légumes cuits devront être cuits de préférence à la vapeur, pour une moindre altération des vitamines. Il sera important de respecter une consommation d'environ 1/3 du plat en légume afin d'obtenir une quantité suffisante de fibres, de vitamines et de minéraux, tout en allégeant l'apport calorique du plat. Un filet d'huile d'olive pourra être versé sur les légumes chauds afin d'augmenter l'absorption de certains micronutriments lipophiles. Il est conseillé de servir ce filet d'huile d'olive au moment du service ou en fin de cuisson afin d'éviter toute altération par la chaleur des propriétés nutritionnelles et organoleptiques de l'huile d'olive.

Les légumes crus et cuits apporteront beaucoup de vitamines hydrophiles comme lipophiles, des oligoéléments et des minéraux. Ils sont également indispensables pour maintenir une balance acido-basique équilibrée, surtout lorsque l'on pratique une activité physique régulièrement. Les fruits pourront être consommés plusieurs fois dans la journée, en début ou en fin de repas.

3.2. Apports en lipides équilibrés et non transformés

L'alimentation méditerranéenne est très connue pour sa consommation importante d'huile d'olive. Cette huile végétale a l'avantage de pouvoir être utilisée pour presque tous les modes de cuisson, sauf pour la friture et les cuissons à haute température. En effet l'huile d'olive contient en large majorité des acides gras mono-insaturés qui par définition ne contiennent qu'une seule double liaison dans leur structure moléculaire, les rendant plus sensibles à l'oxydation et à la chaleur que les acides gras saturés (eux n'ayant aucune double liaison) et moins sensibles que les acides gras polyinsaturés tels que les oméga 6 ou les oméga 3.

Il est important de savoir que l'absorption de nombreux micronutriments tels que la vitamine A, le β -carotène et de nombreuses autres molécules lipophiles ont besoin d'un substrat grasseux afin d'être absorbé au niveau de notre tube digestif. C'est pour cela qu'il est important d'ajouter une source lipidique aux plats à base de légumes.

L'apport d'oléagineux est important pour maintenir un apport d'acides gras insaturés de bonne qualité (non oxydés), en fibres et en protéines. Ils peuvent être consommés en collation ou pour agrémenter un plat ou une salade de crudités, sans en abuser à cause de leur haute valeur énergétique. 25 à 30g d'oléagineux par jour semble être une quantité raisonnable si l'on complète ses besoins en lipides avec des huiles végétales, des avocats ou des poissons riches en lipides (maquereau, sardines, saumon, truite...). Les principaux oléagineux sont les noix de Grenoble (riche en oméga 3), les noix de macadamia, noix du Brésil (riche en sélénium), les noisettes, les noix de cajou, les amandes, les cacahuètes, les pistaches et autres graines.

3.3. Apports en protéines : davantage d'origine végétale

Les apports de protéines doivent majoritairement être représentés par des viandes maigres (volaille, jambon maigre), des œufs et du poisson et des crustacés lorsque l'apport est d'origine animal. On doit éviter de consommer de la charcuterie régulièrement.

Les légumineuses, en plus de leur grande teneur en protéines, sont riches en fer, fibres insolubles et minéraux. L'absorption et la biodisponibilité de leurs protéines n'est pas aussi importante que pour des œufs ou de la viande mais la quantité ingérée procurera une quantité de protéines suffisante pour couvrir tous les besoins. Il est également conseillé d'associer les légumineuses avec des céréales afin de compléter la diversité des acides aminés apportés. Le régime méditerranéen préconise une consommation majoritairement végétarienne et une quantité modérée en viandes et poisson.

3.4. Diversité des micronutriments

Pour profiter pleinement d'un maximum d'aliments aux propriétés anti-inflammatoires, il suffit d'augmenter ses apports en fruits, légumes, oléagineux, de prendre soin de ses sources de lipides. Il sera important de consommer de façon occasionnelle des produits ultra-transformés et de cuisiner au maximum des produits bruts afin d'en préserver leurs propriétés. Un mode de cuisson doux sera également important pour préserver les micronutriments sensibles à la chaleur. De plus, une partie des légumes consommés au

quotidien devront être consommés crus afin d'absorber un maximum de vitamines et de minéraux.

La composition des repas devra respecter une quantité de légumes importante et la variété de légumes et de fruits tout au long de la journée ou de la semaine permettra d'obtenir un maximum de diversité de micro-nutriments. Pour se faire, nous pouvons consommer des légumes et des fruits de différentes couleurs, c'est une façon simple de s'assurer d'une bonne diversité micro-nutritionnelle. Les pigments colorés des fruits et légumes correspondent à des molécules nutritionnellement actives :

- Légumes et fruits à pigments rouge/ orangés : lycopène, anthocyanes, vitamine A et β -carotène, vitamine C
- Légumes et fruits à pigments verts : lutéine, zéaxanthine, β -carotène
- Légumes et fruits à pigments bleus/violet : anthocyanes

D'une façon plus générale, il sera préconisé de cuisiner davantage avec des produits frais ou surgelés non transformés ou à défaut en conserve. On privilégiera au maximum les sources de protéines végétales et diversifiera les différentes céréales régulièrement. Une part importante de légumes devra y être consacré. Le réflexe « avec quoi va-t-on accompagné la viande ? » devra être remplacé par « avec quoi vais-je accompagner mes légumes ? ». La consommation de produits ultra-transformés devra être exceptionnelle. Une plus grande consommation de ces derniers est associée à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires, coronariennes de cérébro-vasculaires (179).

3.5. Exemples de menus anti-inflammatoire types

Voici quelques exemples de menus journaliers de type méditerranéen grâce à l'outil Ciqua (tableau 24, 25, 26 et 27). Les quantités des aliments sont données à titre indicatif et ne sont, en aucun cas, une norme pour la population générale. Elles doivent être adaptées en fonction du métabolisme et des besoins de chacun. Par exemple un sportif d'endurance pourra augmenter de façon significative ses portions de glucides et de protéines afin d'augmenter ses stocks de glycogène et augmenter sa masse musculaire.

Il est important de consommer des fruits et légumes de saison, et ce, pour plusieurs raisons : d'une part, ces denrées sont moins onéreux, et d'autre part, l'empreinte carbone est moins importante, d'autant plus si l'on consomme local.

Tableau 24 : Menu n°1 printemps / été

Repas jour 1	Plats	Intérêts nutritionnels
Matin	100g fromage blanc nature 150g de fraises 40g de muesli sans sucre ajouté 1 café ou thé	Le fromage blanc entier apporte des protéines facilement assimilables et du calcium. Le muesli apporte des glucides et en fonction de sa composition il apportera des oléagineux (acides gras insaturés et protéines), des fruits secs (fibres et magnésium). Les fraises apportent des vitamines et des fibres.
Midi	1 wrap au thon/fromage blanc et crudités (tomate, concombre, salade) 1 pomme	Le wrap contient tous les macronutriments : le thon et le fromage blanc apporte les protéines et les acides gras insaturés oméga 3, les crudités et la tortilla apportent les glucides, fibres et vitamines) Associer un fruit en dessert permet de compléter ses besoins en vitamines et en fibres tout en se faisant plaisir.
Collation	1 banane 3 noix du Brésil	La banane apporte des glucides et du magnésium notamment. Les noix du Brésil apportent des acides gras insaturés oméga 3 et du sélénium.
Soir	100g de carottes râpées + 1 cuillère à soupe de sauce moutarde à l'huile d'olive 30g de houmous et 1 cracotte au seigle Pâtes à l'italienne et boulettes de viande hâchée 1 carré de chocolat noir 85% min	Les carottes râpées apportent du beta-carotène, associé à la vinaigrette, ce dernier est mieux absorbé. Le houmous (spécialité à base de pois chiche) et la cracotte de seigle apportent des glucides et des protéines pour la satiété. La viande de bœuf apporte du fer facilement assimilable, associé à des pâtes qui apportent des glucides.

Tableau 25 : Menu n°2 automne / hiver

Repas	Plats	Intérêts nutritionnels
Matin	1 tranche de pain complet (ou pain de mie sans sucre ajouté) 1 càc d'huile d'olive 1 œuf au plat (+ curcuma et poivre) 30g de fromage 1 kiwi 1 café noir ou thé	Le pain complet apporte des glucides et des fibres (contenu dans le son de blé). L'œuf contient des protéines, et de la tyrosine, un acide aminé précurseur de la dopamine, jouant un rôle dans l'attention, la motivation et la régulation de l'humeur(180). Le fromage apporte des protéines et des lipides.
Midi	½ avocat + filet de citron (poivre, sel) 350g lasagnes épinard ricotta + salade et vinaigrette 2 clémentines	L'avocat apporte des fibres, des lipides insaturés et des vitamines. La sauce béchamel des lasagnes peuvent être faite à base d'huile d'olive ou de margarine sans huiles hydrogénées afin d'améliorer le profil lipidique du plat. Les protéines sont

		apportées par la ricotta (fromage faible en matière grasse) et au blé des feuilles de lasagnes. Les clémentines apportent davantage de vitamine C, de fibres et d'eau.
Collation	20g amandes (environ 1 poignée) 1 pomme	Les amandes apportent des fibres, des protéines et de bons lipides. La pomme apporte, elle, des fibres, de l'eau et des vitamines. Préférez manger les pommes crues plutôt qu'en compote afin de préserver les vitamines et de garder un indice glycémique bas du fruit entier (fibres alimentaires non cassées).
Soir	Salade composée : 150g de crevettes roses 70g de maïs 100g de carottes râpées 70g de betterave cuite 50g-70g de riz basmati Vinaigrette à l'huile d'olive 1 poire	Les crevettes sont riches en protéines et en iode. Le riz, le maïs et la betterave contiennent des glucides et les carottes râpées des vitamines. L'apport lipidique est apporté par l'huile d'olive, contenant majoritairement des acides gras mono-insaturés. La poire apportera des vitamines et des fibres.

Tableau 26 : Menu n° 3 automne/hiver

Repas	Plats	Intérêts nutritionnels
Matin	1 porridge (40g de flocons d'avoine complet + 100mL lait végétal ou non à la vanille) avec 1 càc de beurre de cacahuète 1 carré de chocolat noir 85% 1 banane 1 café ou thé	Flocons d'avoine : riche en glucides, en fibres et en protéines avec le lait Beurre de cacahuète nature riche en protéines et en graisses insaturées Le chocolat noir apporte du magnésium avec la banane et le plaisir. Les protéines et les fibres contribuent au sentiment de satiété. Les fibres ralentissent la digestion, ainsi le pic insulinaire est moins fort, moins longtemps.
Midi	Salade froide : 200g pomme de terre froide 200g haricots verts 100g thon Quelques olives noires et tomates séchées Vinaigrette + persil frais 100g fromage blanc nature ½ pamplemousse	Les pommes de terre froides apportent de l'amidon résistant, un glucide non digéré faisant office de fibres et des glucides essentiels pour apporter de l'énergie. Les haricots verts sont très riches en fibres (ici environ 7g), des minéraux tels que le magnésium et le calcium et du beta-carotène. Le persil frais apporte du beta-carotène et de la vitamine C. Le thon et le fromage blanc apportent une part satisfaisante de protéines facilement assimilables et des acides gras insaturés dont des acides gras oméga 3.

		Le pamplemousse apporte notamment de la vitamine C, vitamine non stockée dans l'organisme qui doit être apporté à chaque repas et des fibres.
Collation	2 noix du Brésil 2 dattes medjool	Les noix du Brésil sont une source importante de sélénium, oligo-élément luttant contre les radicaux-libres. Les dattes sont une source importante de sucres rapides (intéressant avant ou après une séance de sport notamment), et de fibres.
Soir	300g Dahl lentilles corail + filet de jus de citron 100g de riz basmati 2 kiwi	Les lentilles corail apportent une source importante de protéines, de glucides, de fibres et de fer. L'absorption du fer est ici optimisée par la vitamine C contenue dans le jus de citron et les kiwis du dessert.

Tableau 27 : Menu n°4 printemps/ été

Repas	Plats	Intérêts nutritionnels
Matin	100g de fromage blanc nature 45g de muesli sans sucre ajouté 2 abricots	Le fromage blanc apporte des protéines et du calcium. Le muesli apporte les glucides et des fibres. Les abricots les vitamines, du beta-carotène et des fibres.
Midi	150g de pavé de saumon 300g d'épinards cuits hachés 1 à 2 tranches de pain complet 1 pêche	Le saumon apporte des acides gras omega 3 et des protéines. Les épinards apportent du beta-carotène, des vitamines et des fibres. Le pain apporte les glucides et des fibres.
Collation	2 abricots et 1 carré de chocolat noir 85%	Le chocolat noir apporte du magnésium et les abricots des vitamines et des fibres.
Soir	100g de tofu fumé 150g de pâte cuites à la crème 200g de courgettes 1 compote de pomme fraises sans sucres ajoutés	Le tofu est une source de protéines végétales, apportant également des fibres. Les pâtes apportent des glucides et les courgettes apportent des vitamines et des fibres. La compote apporte des fibres, mais son indice glycémique est plus important que de manger le fruit en entier donc à consommer avec modération.

Un tableau résume de façon synthétique les recommandations et les conseils citées tout du long de cette rédaction dans l'annexe.

CHAPITRE IV : Statine VS alimentation saine et anti-inflammatoire

1. LES STATINES : UN TRAITEMENT HYPOLIPÉMIANT CIBLÉ

1.1. La prescription de la statine

La prescription d'une statine découle d'une stratégie thérapeutique bien documentée. Après une analyse sérologique des concentrations lipidiques, le médecin préconisera au patient d'appliquer une hygiène de vie plus stricte pendant au moins 3 mois (régime alimentaire hypocalorique et une activité physique régulière), puis une seconde analyse du bilan lipidique sera faite. En dehors des formes familiales de dyslipidémies, pour les patients sans ou avec un facteur de risque cardiovasculaire associé, les mesures nutritionnelles et l'activité physique doivent, le plus souvent, permettre à elle seules d'atteindre les objectifs thérapeutiques. En fonction des résultats du bilan lipidique, le médecin choisira de prescrire un traitement hypocholestérolémiant ou pas, tout en sachant que lorsque l'on débute un traitement hypocholestérolémiant, l'application des règles hygiéno-diététiques restent toujours en vigueur.

C'est à cette étape que l'on soulève plusieurs questions : Est-ce que le patient a bien appliqué ces règles hygiéno-diététiques pendant les 3 mois ? Est-ce que le médecin s'assure que le patient a bien changé ses habitudes alimentaires et comment ? Est-ce que le médecin a expliqué au patient ce que sont les règles hygiéno-diététiques en détail afin de l'aider à les appliquer ?

Chaque médecin généraliste aura sa représentation de l'hypercholestérolémie et de ses conséquences qui lui sont propres. Chaque patient aura sa représentation de ce qu'est une hypercholestérolémie et de ses conséquences (« crise cardiaque », AVC ou autre). L'implication du médecin dans le suivi du patient en prévention primaire (comme en prévention secondaire) sera déterminant afin d'obtenir des résultats thérapeutiques ou préventifs satisfaisants. Les recommandations sont donc importantes pour harmoniser les pratiques cliniques et éviter de traiter en excès ou insuffisamment les patients concernés.

En 2017, 19 millions d'actes de consultations ont abouti à une prescription de statine en France (hors DOM-TOM et Corse). Les prescriptions de statines proviennent, principalement, de consultations chez le médecin généralistes (93%) et chez le cardiologue (7%). Concernant les prescriptions des généralistes, 33% étaient des préventions primaires contre 63% des préventions secondaires (46).

Une étude quantitative déclarative menée chez 121 médecins généralistes de Seines Maritimes (181) a permis d'étudier leur opinion et leur réalité d'application des règles hygiéno-diététiques chez des patients chez qui l'on découvre une hypercholestérolémie essentielle en prévention primaire. 86% d'entre eux convoquent leurs patients hypercholestérolémiques au cours d'un traitement par RHD et le délai est en moyenne de 3,5 mois. Parmi les 121 médecins généralistes, 79 (63,5%) jugent que, parfois, les RHD seules sont efficaces comme traitement de 1^{ère} intention de l'hypercholestérolémie essentielle en prévention primaire, 32 (26,4%) souvent, 2 (2,65%) toujours et 1 jamais efficaces (0,82%). Il n'y a pas de différence significative pour ce qui est du sexe, du nombre d'années de pratique et d'une éventuelle formation complémentaire sur la nutrition.

Seulement 69% de ces médecins assurent utiliser et distribuer des brochures traitant des RHD à leur patients hypercholestérolémiques, et parmi eux, 52% disent ne pas lire la brochure traitant des RHD avec leurs patients lors de la consultation. Chez ces 52% de médecins, 72% disent manquer de temps et 38% accusent la simplicité de leur contenu comme argument justificatif.

Dans cette étude, on observe alors qu'une majorité de médecins pense qu'un traitement par les règles hygiéno-diététiques en 1^{ère} intention est efficace.

En effet lorsqu'on sait qu'en 2019, le TAHOR® a été la molécule la plus vendue au monde (46) avec 41 millions de boîtes remboursées, on peut se poser des questions quant à la croissance importante de cette classe de médicaments et si les prescriptions sont toujours justifiées ?

Entre 2000 et 2011 en France, l'augmentation de la consommation des hypolipémiants fut de 4,8%, ce qui est dans la moyenne européenne (182). Dès leur arrivée sur le marché français, la consommation de statines fut croissante d'année en année. Depuis quelques années seulement, on remarque un recul des classes de médicaments indiqués dans l'hypercholestérolémie en lien avec la tombée dans le domaine public de l'atorvastatine et de la rosuvastatine et ses conséquences sur les ventes de Tavor® et Crestor® dans le cadre de la convergence de prix de classe des statines(183).

1.2. Remise en question de l'implication des patients dans leur traitement

1.2.1. Observance du traitement par statine

Le problème majeur du traitement de l'hypercholestérolémie en prévention primaire est que les patients sont absolument asymptomatiques. Il est donc difficile de faire changer les attitudes et les habitudes alimentaires chez quelqu'un qui ne subit pas encore les conséquences de ses conduites alimentaires. L'observance est la capacité du patient à respecter les règles de prescription.

Le tableau 28 est extrait de la Revue Médicale Suisse et regroupe différentes études observationnelles évaluant l'observance au traitement par statines.

Tableau 28: Adhésion aux statines en prévention primaire et secondaire(184)

Premier auteur	Année	Localisation	Population étudiée	Durée (mois)	Adhésion aux statines (%)	Design	Age (années)
En prévention primaire							
Jackevicius ¹⁷	2002	Ontario	85020	24	25,4	Rétrospective	≥ 66
Benner ¹⁸	2002	New Jersey	34501	60	26	Rétrospective	≥ 65
Grant ¹⁹	2004	Boston	5488	12	68	Prospective	Moyenne 52,7
En prévention secondaire							
Jackevicius ¹⁷	2002	Ontario	22379	24	40,1	Rétrospective	≥ 66
Simpson ²⁰	2003	Canada	2970	12	79,7	Rétrospective	≥ 65
Kopjar ²¹	2003	Canada, Etats-Unis	8768	18	71,2	Rétrospective	Tous
Blackburn ²²	2005	Canada	1221	12	60,3	Rétrospective	Tous
				60	48,8	Rétrospective	
Gislason ²³	2006	Danemark	18350	12	85	Rétrospective	≥ 30
				60	82	Rétrospective	
Ho ²⁴	2007	Colorado	13596	52	74	Rétrospective	Moyenne 65,9
Rasmussen ²⁵	2007	Ontario	14345	12	80,5	Rétrospective	> 66
Rodriguez ²⁶	2013	44 pays	25737	12	74,3	Rétrospective	> 45
				48	76,7	Rétrospective	
Shah ²⁷	2009	Minnesota	292	12	79	Prospective	Moyenne 65
				36	44	Prospective	
Gerber ⁸	2015	Suisse	3261	12	92,9	Prospective	> 18
Pas de distinction entre la prévention primaire et secondaire							
Huser ²⁸	2005	Indianapolis	140	3	81	Rétrospective	> 18
				13	35		
Avorn ²⁹	1998	Canada, Etats-Unis	7287	12	64,3	Prospective	≥ 65

On observe une différence d'adhésion au traitement entre la prévention primaire et secondaire. En prévention primaire, l'observance au traitement par statine est plus faible, confirmant l'hypothèse d'une moindre adhésion au traitement lorsque les patients ne sont pas atteints par les conséquences de leur comportement.

La non-observance des patients au traitement par statine est un problème sous-estimé. Ce traitement, ayant une action préventive, a des bénéfices difficilement perceptibles par les patients, sauf lors d'analyses de sang. Ainsi le patient ne réalise pas toujours son importance. Lorsque le patient a déjà eu un accident cardiovasculaire (prévention secondaire), il a déjà subi une des conséquences gravissimes et a davantage de respect pour le traitement. Il est plus à même de respecter scrupuleusement le traitement et d'associer une hygiène de vie plus saine.

L'étude américaine ARIC (The atherosclerosis risk in community study) a inclus 15739 hommes et femmes âgées de 45 à 84 ans et a comparé la connaissance, le traitement et les résultats de l'hypertension artérielle et de l'hypercholestérolémie chez ce groupe. Il s'avère que 42% des patients hypercholestérolémiques sont informés de leur maladie (vs 84% des hypertendus). Seulement 4% des patients hypercholestérolémiques ont un traitement et un résultat en dessous des normes (contre 50% pour les hypertendus).

Ces études montrent que l'implication du patient dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie est défailante. Le médecin et le patient ont leur part de responsabilité dans cet état de fait.

Afin d'améliorer l'observance du patient en son traitement par statines, certains praticiens peuvent pratiquer la démarche décisionnelle partagée. En effet la prévention primaire concerne des patients asymptomatiques et indemnes d'antécédents d'événements cardiovasculaires cliniques. Alors qu'ils ne se plaignent de rien, ils peuvent se voir rapidement prescrire un médicament avec des effets indésirables potentiels, pour prévenir un événement cardiovasculaire, qui, dans la majorité des cas, ne se produira pas. En d'autres termes, des contraintes tangibles en échange d'un bénéfice hypothétique que l'on ne verra peut-être jamais.

C'est ici que la démarche décisionnelle partagée est intéressante car elle fait primer l'avis du patient sur celle du médecin. La démarche consiste à délivrer l'information au patient (de façon compréhensible), à donner son avis en tant que médecin et à soumettre cet avis à la discussion en veillant à laisser le libre choix final au patient. C'est lui qui prendra ce traitement donc c'est à lui que revient la décision. Les différents éléments de la balance décisionnelle sont abordés, avec d'un côté les bénéfices attendus de la statine (diminution chiffrée du risque cardiovasculaire) et de l'autre les risques éventuels en termes d'effets indésirables (probabilités de douleurs au niveau musculaire, troubles digestifs, céphalées, tendinopathies, diabète etc) et d'interactions médicamenteuses chez les patients polymédiqués. Cet outil ne convient pas à tous les praticiens mais est assez répandu dans les pays anglo-saxons. La démarche repose sur la communication, la discussion entre le patient et le praticien dans une approche globale autour du patient. Elle suppose de faire comprendre au patient qu'un médicament, ne réduit pas complètement le risque cardiovasculaire. Le praticien pourra adopter une démarche thérapeutique globale qui intègre les antécédents familiaux et personnels ainsi que les habitudes de vie du patient (185).

1.2.2. Implication du patient dans sa prévention cardio-vasculaire

Une partie des consommateurs de statine se croient protéger en termes de santé cardiovasculaire sous l'effet de leur traitement. Ils oublient que les recommandations imposent une hygiène de vie plus saine (activité physique régulière adaptée, modification de l'alimentation, arrêt du tabac) y compris durant leur traitement sous statine.

Abaissier la cholestérolémie n'est pas uniquement un objectif thérapeutique mais également et surtout un objectif biologique qui fait partie des objectifs à atteindre afin de diminuer le risque cardio-vasculaire, qui est lui l'ultime objectif thérapeutique. Diminuer le risque cardio-vasculaire c'est diminuer le risque de survenue d'un décès ou d'une maladie symptomatique. Ainsi, augmenter sa masse musculaire et diminuer sa quantité de graisses notamment viscérale est également un critère de prévention cardiovasculaire, qui lui, ne peut être obtenu que par l'application d'une hygiène de vie saine.

Ainsi il sera important d'appliquer des règles hygiéno-diététiques en parallèle du traitement par statine sous peine de réduire ses chances d'être en meilleure santé.

1.3. Avantages / Inconvénients d'un traitement par statine

La classe médicamenteuse des statines fait partie du traitement de première ligne dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie et de l'athérosclérose. Ce sont des médicaments efficaces dans la baisse de la concentration de cholestérol, en particulier le LDL-cholestérol. Ils le sont d'autant plus que la hausse de ce LDL-cholestérol est importante.

Comme tout traitement médicamenteux, les statines n'échappent pas aux interactions médicamenteuses et aux effets indésirables.

Influence sur le risque d'interaction médicamenteuse (cf détails dans chapitre II) :

- Important avec le CYP3A4 (atorvastatine et simvastatine)
- Moindre pour le CYP2C9 (rosuvastatine, fluvastatine)
- Absent pour la pravastatine

Le tableau 29 présente les différents avantages d'un traitement par statine et le tableau 30 des inconvénients d'une vision globale.

Tableau 29 : Avantages d'un traitement par statines pour l'individu

Avantages	Explications
Réduction du risque de mort par cause cardio-vasculaire	Toutes statines confondues, elles diminuent le risque de mortalité toute cause de 10%
Diminution de la progression de l'athérosclérose	Son action anti-inflammatoire permet de diminuer les phénomènes inflammatoires au sein des plaques d'athérosclérose

Tableau 30 : Inconvénients d'un traitement par statine pour l'individu

Inconvénients	Explications
Observance médicamenteuse	Charge mentale et organisation pour le patient de ne pas oublier son traitement quotidien et d'aller le chercher en temps et en heure à la pharmacie
Risque d'interactions médicamenteuses	Le patient doit demander systématiquement à son médecin ou son pharmacien Il existe un risque d'interaction : Important avec le CYP3A4 (atorvastatine et simvastatine) Moindre pour le CYP2C9 (rosuvastatine, fluvastatine) Absent pour la pravastatine
Risques d'effets indésirables	Effets musculaires : crampes, douleurs musculaires, augmentation des CPK Effets hépatiques : augmentation des transaminases
Suivi biologique	Surveillance de marqueurs sanguins régulièrement afin de surveiller la tolérance au traitement du patient

1.4. Rôle du pharmacien dans la délivrance d'une statine à l'officine

1.4.1. Première délivrance

Lors de la première délivrance au patient, le pharmacien devra faire une analyse pharmaceutique, discuter avec le patient s'il sait et s'il a compris l'intérêt de ce traitement et établir brièvement sa catégorie de risque cardiovasculaire.

L'analyse pharmaceutique est l'examen pharmaceutique garantissant la sécurité du patient, avant la délivrance du médicament. Le pharmacien vérifie l'absence d'interactions et de contre-indications physiopathologiques ou médicamenteuses. Il tient compte des antécédents du patient et de la totalité de ses traitements.

Le pharmacien devra notamment accentuer sa vigilance concernant les médicaments non soumis à prescriptions médicales. Il existe notamment un risque de diminution des concentrations en statines lors d'une prise concomitante d'antiacides (type Gaviscon® ou Maalox®) et donc une moindre efficacité de ce dernier. L'administration de millepertuis, étant un inducteur enzymatique, diminuera les concentrations plasmatiques des statines cytochromes dépendantes. La levure de riz rouge ne devra en aucun cas être administrée en concomitance avec une statine, sous peine de voir une accumulation du risque d'effets indésirables.

1.4.2. Suivi du traitement

Le suivi du patient est assuré par le médecin à travers les analyses biologiques et cliniques, mais le pharmacien y participe aussi.

Concernant la surveillance pharmacologique, une analyse est nécessaire à chaque nouvelle prescription et délivrance. Le pharmacien vérifie le dosage de la statine prescrite, et si celle-ci correspond bien à la délivrance. Une erreur de posologie impacte directement la tolérance du traitement. Une analyse des contre-indications et des interactions médicamenteuses est également effectuée.

Concernant la surveillance des signes cliniques, le pharmacien doit être attentif au discours et au comportement de son patient. Il pourra, en cas de rupture de soin, alerter le médecin : patient n'achetant plus ses médicaments, patient qui n'est plus en mesure de suivre son traitement etc... Le patient pourra évoquer des douleurs musculaires au repos, des crampes, une fatigue excessive lors d'efforts. Ces signes doivent alerter le pharmacien, et devant l'un de ces symptômes, il devra prévenir le médecin afin d'ajuster la posologie de la statine ou de la changer (186).

1.5. Réalité économique

Selon le PLFSS de 2021, la prise en charge des maladies neuro-cardiovasculaires représentent 10% des dépenses totales de la sécurité sociale, soit 14,3 milliards d'euros. Parmi ces maladies, trois représentent plus de deux tiers des dépenses : la maladie coronaire (3,6 milliards d'euros), les accidents vasculaires cérébraux (3,2 milliards d'euros) et l'insuffisance cardiaque (2,4 milliards d'euros).

Une des explications de cette augmentation des frais dans les maladies neuro-cardiovasculaires est le vieillissement de la population. En 2020, 20,7% de la population

Française a 65 ans ou plus, alors qu'elle était de 13,4% en 1975 (187). Ce pourcentage n'a cessé d'augmenter au fur et à mesure des années, expliquant l'augmentation des dépenses de santé de la sécurité sociale de façon globale et celle des médicaments.

2. ALIMENTATION ANTI-INFLAMMATOIRE : le B.A-B.A de la prévention santé

2.1. Limites de la supplémentation en antioxydants

L'étude SUVIMAX, menée en France sur 13017 patients présumés sains (femmes âgées de 35 à 60 ans et hommes âgés de 45 à 60 ans), menée sur 7,5 ans, n'a pu prouver aucun bénéfice cardiovasculaire avec une association d'antioxydants à dose nutritionnelle, par rapport à un placebo.

L'étude HPS a été menée pendant 5 ans sur 20356 patients à hauts risques cardiovasculaire des deux sexes, âgés de 40 à 80 ans et ayant une cholestérolémie totale supérieure à 1,35 g/L. Un traitement antioxydant (vitamine E 300 mg/jour, vitamine C 125 mg/jour, bêta-carotène 25 mg/jour et sélénium 100 µg/jour) vs placebo, a été administré isolément ou en association à une statine (simvastatine 40 mg/jour). Il n'a pas été observé d'amélioration significative, ni sur la mortalité totale (14,1% vs 13,5%), ni sur la mortalité vasculaire (5,3 vs 5,3%) et ni sur la morbidité cardiovasculaire (accident coronaire, AVC, revascularisation).

L'étude HATS a également étudié les effets de certains antioxydants sur le risque cardiovasculaire. Le traitement antioxydant associant vitamine E (800 UI)/jour, vitamine C (1g/jour), bêta-carotène (25 mg/jour) et sélénium (100 µg/jour) vs placebo, chez des patients ayant un LDL-cholestérol normal (1,5g/L) et un HDL-cholestérol bas (0,31g/L), n'a modifié ni les concentrations de LDL-cholestérol, ni celle des HDL-cholestérol, ni l'incidence du premier accident cardiovasculaire (21 % vs 24%), ni freinés la progression des sténoses carotidiennes (1,8% vs 2,3%).

L'analyse de ces dernières études permet d'affirmer que la supplémentation en vitamine E, C, beta-carotène et sélénium n'apporte pas de bénéfice cardiovasculaire. Une alimentation globalement riche en vitamines, minéraux et oligo-éléments contiendra la matrice nécessaire au bon métabolisme de ces derniers contrairement aux compléments alimentaires qui eux, ne contiennent que les molécules actives. Il est ainsi important de ne pas faire de raccourcis entre une supplémentation en antioxydants et une alimentation équilibrée.

2.2. Avantages/inconvénients d'une alimentation saine

Suivre une nutrition anti-inflammatoire, c'est-à-dire un régime méditerranéen, c'est d'abord nourrir profondément son corps en lui apportant tous les nutriments nécessaires à son bon fonctionnement, à ses défenses et à son développement. On ne peut pas être en pleine forme en mangeant déséquilibré, en se complétant en vitamines et en régulant son cholestérol avec la prise d'une statine quotidienne. C'est là qu'est toute la clé de la réussite de cette alimentation méditerranéenne car en l'appliquant, on se met dans toutes les conditions (en association avec une activité physique régulière) pour être en santé le plus longtemps possible. Assurer son alimentation anti-inflammatoire c'est consommer des aliments de saison, majoritairement des végétaux, qui apportent des nutriments anti-inflammatoires et

antioxydants. Ce type d'alimentation a beaucoup d'avantages pour notre santé (tableau 31) et ce quel que soit l'âge.

Tableau 31 : Avantages de l'alimentation anti-inflammatoire

Avantages	Explications
Peu onéreux	Légumes, fruits, céréales et légumineuses Noix, poisson et produits laitiers modérément onéreux mais consommé en quantité moindre
Nutrition durable (écologiquement parlant)	Consommation de produits locaux, de saison et une moindre consommation de produits d'origine animale
Bénéfique sur tous les points de santé	La nutrition étant notre première médecine, elle régit toute notre santé

Ne nos jours, il est très facile de se préparer une conserve ou de faire réchauffer un plat ultra-transformé, tant les industriels nous ont facilité la tâche. Cette facilité d'accès à un plat tout prêt ne nous incite pas à nous intéresser davantage à leur composition nutritionnelle et donc ne nous pousse pas à changer nos habitudes.

De plus, le niveau socio-professionnel est étroitement lié aux problèmes de surpoids en France. Les ouvriers et les employés sont plus susceptibles d'être en surpoids (et d'avoir le type de comportement de consommation décrit ci-dessus), alors que les cadres ou autres niveaux de professions apparentés semblent y être moins susceptibles, ce qui sous-entend que le niveau d'études et donc d'éducation déterminerait sa façon de s'alimenter.

Tableau 32 : Inconvénients de l'alimentation anti-inflammatoire

Inconvénients	Explications
Connaissances et éducation alimentaire	Nécessite quelques bases en nutrition Éducation alimentaire nécessaire car il y a beaucoup d'offres en produits ultra-transformés sucré/ gras attrayantes
Demande du temps pour cuisiner	Pour s'assurer qu'il n'y aient pas d'additifs ou de conservateurs, pour ne pas trop saler et pour prendre du plaisir à préparer le repas afin de mieux le déguster

2.3. Association d'un traitement par statine et application d'un régime méditerranéen

Bien que l'utilisation des statines en prévention primaire soit débattue, leur utilisation chez des patients ayant déjà eu un ou des accidents cardio-vasculaire est largement soutenue par un nombre appréciable d'études d'intervention et de méta-analyses d'essais randomisés montrant un risque réduit de mortalité et de récidence des accidents cardio-vasculaires.

Parallèlement aux traitements pharmacologiques, des modes de vie favorables à la santé sont fortement conseillés en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires. Une alimentation saine étant recommandée comme pierre angulaire de la prévention cardiovasculaire. Un tel régime alimentaire peut être un régime méditerranéen ou crétois. De

nombreuses études observationnelles ont montré les effets bénéfiques d'un tel régime alimentaire sur le moyen ou long terme. En revanche l'association d'un régime méditerranéen et d'un traitement par statine est moins étudié.

2.4. Rôle du pharmacien concernant les conseils d'une alimentation anti-inflammatoire

Lors d'une demande spontanée au comptoir ou lors de la délivrance d'une statine, le pharmacien devra faire preuve de diplomatie et de vulgarisation afin d'expliquer au mieux les enjeux d'entretenir une meilleure hygiène de vie et notamment une alimentation de type méditerranéenne.

Avant d'élaborer et de donner des conseils hygiéno-diététiques adaptés, le pharmacien doit se renseigner sur son patient. L'objectif est de comprendre les habitudes de vie et ses habitudes alimentaires. En effet, en comprenant le contexte global de la vie du patient, nous pouvons le comprendre et l'aider à fixer des objectifs atteignables.

Pour cela, le pharmacien doit recueillir plusieurs informations :

- Quelles sont les contraintes qui influencent son régime alimentaire ? (Lieu de résidence, possibilité d'approvisionnement, activité professionnelle, revenu, disponibilité et temps libre)
- Quelle est la culture du patient ? (Ses croyances ou la pratique d'une religion et sa représentation de l'alimentation)
- Quels sont ses aliments préférés ?
- Quelles sont ses influences ? (Sa famille, proches, amis, voyages etc)
- Quelles sont ses difficultés en termes de santé ? (Mastication difficile, difficultés à digérer certaines fibres, ballonnements, intolérance au lactose etc...)

A l'aide de toutes ces informations, le pharmacien pourra adapter son discours et aider au mieux son patient.

3. COMPARAISON : STATINES VS ALIMENTATION ANTI-INFLAMMATOIRE

Tableau 33 : Différences entre les statines et une alimentation anti-inflammatoire bien menée

	Statines	Alimentation anti-inflammatoire
Fréquence	Prise 1 cp par jour	Chaque jour à chaque repas
Délai d'action	Rapide (quelques semaines)	Efficacité variable selon implication/ assiduité au régime type méditerranéen (de quelques jours à quelques semaines)
Cible	Prévention et traitement des dyslipidémies	Prévention et traitements de nombreuses pathologies dont les dyslipidémies
Traite la cause de l'athérosclérose	Ne traite pas la cause (1 seul FDR)	Traite la cause (de nombreux facteurs de risques)
Effets indésirables	Effets secondaires possibles	Aucun effet secondaire
Efficacité sur le long terme	Non garantie	Garantie une meilleure protection à long terme
Reconnus traitement de l'athérosclérose	Oui en deuxième intention	Oui en première intention mais les variations sont très importantes entre les recommandations et les applications réelles sur la population
Investissement	Peu important mais non négligeable : observance médicamenteuse	Important : demande de la connaissance de la part du patient, de l'implication et des changements d'hygiène de vie parfois très importants
Age d'application	Adultes (surtout âge++)	Tout le monde sans restriction

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce travail avait pour objectif de faire le point sur la physiopathologie de l'athérosclérose, sur le traitement par statine et la prévention des complications cardio-vasculaires par une alimentation anti-inflammatoire. Les accidents cardio-vasculaires étant la seconde cause de mortalité après les cancers, la prévention cardio-vasculaire est un enjeu de santé publique essentielle.

L'athérosclérose nous concerne tous, et ce, dès le plus jeune âge. De nombreux facteurs favorisant la formation des plaques d'athérome et ses complications sont contrôlables. Par conséquent, nous pouvons agir sur l'évolution de cette maladie silencieuse dont les répercussions physiques peuvent se faire ressentir après plusieurs décennies d'évolution. Le diabète (diagnostiqué ou non), une dyslipidémie, le tabagisme, l'obésité ou le surpoids, l'hypertension artérielle et la sédentarité sont des facteurs favorisant la formation des plaques d'athérosclérose. L'hyperglycémie chronique entraîne une hausse de l'insulinémie qui à son tour induit une augmentation de la synthèse du cholestérol endogène. Une molécule de cholestérol oxydée, par notamment un manque de défenses antioxydantes ou à cause d'un stress oxydatif, peut pénétrer dans l'intima d'une artère. C'est ici le point de départ de la formation d'une plaque d'athérome. Les mécanismes inflammatoires sont présents à tous les stades de la maladie : cholestérol oxydé, chimiotactisme, phagocytose des lipides, intervention de l'immunité innée et acquise.

Afin de réduire la progression de la maladie, en prévention primaire comme en prévention secondaire, il est possible dans certaines conditions de se voir prescrire une statine. Les statines sont les médicaments hypocholestérolémiantes les plus vendus sur le marché dans le monde. Leur efficacité a été montrée dans de nombreuses études et ils sont choisis en fonction notamment du niveau de cholestérolémie à atteindre, la physiopathologie du patient (insuffisance rénale ou hépatique), et si c'est un traitement en prévention primaire ou secondaire etc. les statines sont prescrites seulement après l'échec du traitement de première intention, consistant à appliquer pendant au moins 3 mois des règles hygiéno-diététiques.

Comme tout médicament, les statines ont des effets indésirables potentiels tels que des myopathies, un diabète ou une élévation des transaminases, pouvant aller jusqu'au symptôme le plus grave qui est la rhabdomyolyse.

Ces dernières années, cette classe médicamenteuse a été la cible de nombreuses polémiques, pouvant décrédibiliser son efficacité dans la prévention cardio-vasculaire. Les instances de santé publiques ont dû faire le nécessaire afin de recentrer l'intérêt des statines et redonner confiance aux patients pour ce traitement.

Ainsi une statine permet de contrôler la cholestérolémie, un paramètre biologique parmi tant d'autres, impliqué dans la physiopathologie de la maladie. En agissant sur l'hygiène de vie globale (alimentation équilibrée, activité sportive régulière, arrêt du tabac, diminution du stress) et notamment sur l'alimentation, nous agissons notamment sur notre métabolisme, notre inflammation, notre glycémie, notre microbiote et notre immunité. Notre alimentation comprend de nombreuses molécules anti-inflammatoires et anti-oxydantes. C'est surtout le cas du régime méditerranéen, qui, de par ses propriétés nutritionnelles, procure de nombreux bénéfices sur la santé et notamment sur la santé cardio-vasculaire. Les mauvaises habitudes, souvent retrouvées dans les pays industrialisés, telles que les plats préparés et le fast-food

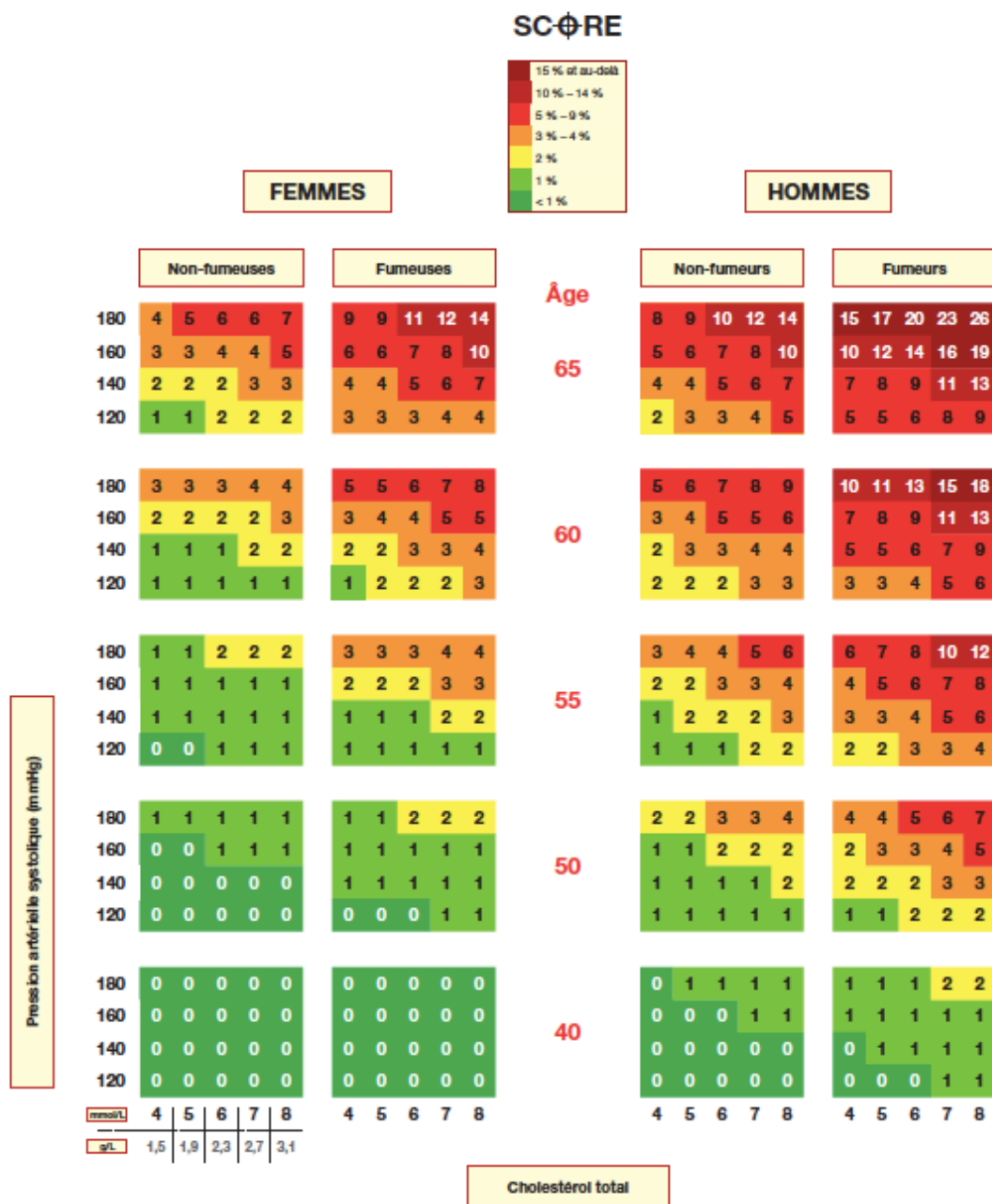
comprenant des graisses trans et des sucres raffinés en grande quantité sont sources d'inflammation et de dénutrition. Ces « calories vides » sont dépourvues de propriétés nutritionnelles comme les vitamines, les minéraux, les oligo-éléments, les fibres etc...

Ainsi, les polyphénols, composés antioxydants sont présents dans les fruits rouges notamment de par la présence d'anthocyanes (pigments rouge/violet). Des composés anti-inflammatoires tels que l'oléocanthal présent dans l'huile d'olive ou la curcumine dans le curcuma sont facilement consommables quotidiennement. Ces composés jouent un rôle essentiel dans la prévention des accidents cardio-vasculaires en limitant les phénomènes inflammatoires à l'origine de l'athérosclérose. Il est ainsi indispensable de consommer de nombreux fruits et légumes tout au long de la journée, en diversifiant les couleurs, les textures (crus ou cuits) et les associations afin de bénéficier d'un maximum de bienfaits.

ANNEXES

Annexe 1: Table SCORE(57)	120
Annexe 2: Table SCORE2 chez les pays à faible risque(58)	121
Annexe 3 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique(188)	121
Annexe 4: Recommandations en terme d'alimentations, d'activité physique et de sédentarité (issu du programme National Nutrition 2019-2023) (189)	122

Table de SCORE
 Risque à 10 ans de décès cardio-vasculaire (CV) en fonction du sexe, de l'âge
 (de 40 à 65 ans), du statut tabagique, de la pression artérielle systolique
 et des concentrations de cholestérol total

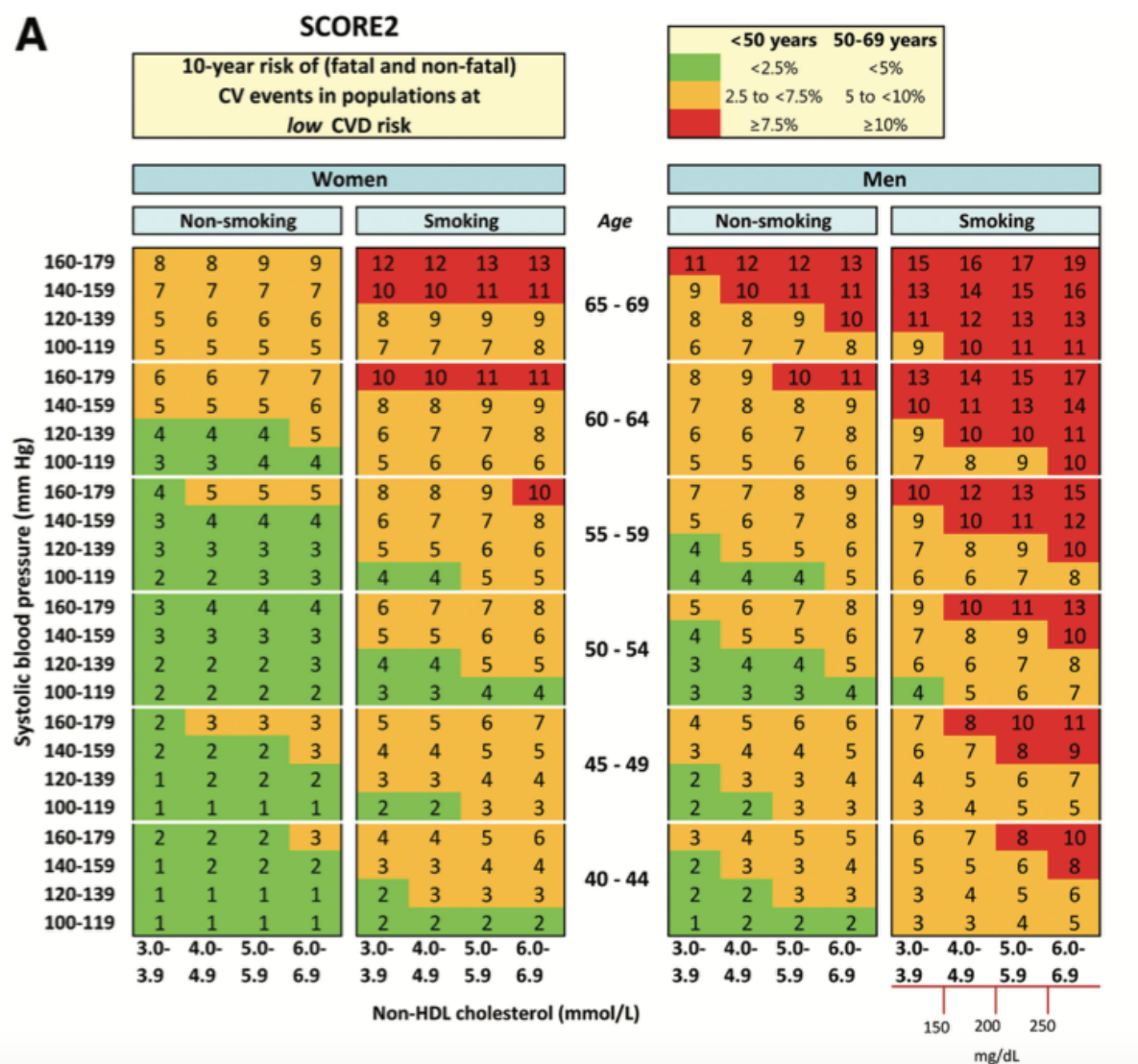


Adapté de Massimo F. Piepoli et al. Eur Heart J 2016;37:2315–2381 ; traduit par la Haute Autorité de Santé.

© 2016 European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Association. All rights reserved. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

Annexe 1: Table SCORE(57)

A



Annexe 2: Table SCORE2 chez les pays à faible risque(58)

Stade	DFG (mL/min/1,73 m²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à deux ou trois examens consécutifs).

Annexe 3 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique(188)

Les recommandations sur l'alimentation, l'activité physique et la sédentarité

AUGMENTER



Les légumes secs

Au moins 2 fois par semaine car ils sont naturellement riches en fibres



Les fruits & légumes frais, surgelés ou en conserve

Au moins 5 par jour, par exemple 3 portions de légumes et 2 fruits



Les fruits à coques

Une petite poignée par jour car ils sont riches en oméga 3



L'activité physique

Au moins 30 minutes d'activités physiques dynamiques par jour



Le fait maison

ALLER VERS



Le pain complet les pâtes et le riz complets, la semoule complète

Au moins 1 féculent complet par jour car ils sont naturellement riches en fibre



Les aliments de saison et produits localement



Une consommation de poissons gras et de poisson maigres en alternance

2 fois par semaine, dont 1 poisson gras (sardine, maquereau, hareng, saumon)



Le bio



L'huile de colza, de noix et d'olive

Les matières grasses ajoutées peuvent être consommées tous les jours en petites quantités. Privilégiez l'huile de colza, de noix et d'olive



Les produits laitiers

Les produits laitiers 2 produits laitiers (lait, yaourts, fromage blanc) par jour

RÉDUIRE



La charcuterie

Limiter la charcuterie à 150g par semaine



Les produits sucrés gras, salés

Il est recommandé de limiter les boissons sucrées, les aliments gras, sucrés, salés et ultra-transformés



Les produits salés

Il est recommandé de réduire sa consommation de sel



L'alcool

Pour réduire les risques, il est recommandé de limiter sa consommation à deux verres par jour maximum et de ne pas consommer d'alcool tous les jours



La viande (porc, boeuf, veau, mouton, agneau, abats)

Privilégier la volaille, et limiter les autres viandes à 500g par semaine



Les produits avec un Nutri-Score D et E



Le temps passé assis

Ne restez pas assis trop longtemps, prenez le temps de marcher un peu toutes les 2h

Annexe 4: Recommandations en terme d'alimentations, d'activité physique et de sédentarité (issu du programme National Nutrition 2019-2023) (189)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fédération Française de Cardiologie. Les artères et les veines. 14 févr 2020 [cité 10 janv 2021]; Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Le-coeur/les-arteres-et-les-veines>
2. B. Waeber F. Feihl. La dysfonction endothéliale : un marqueur du risque cardiovasculaire. Rev Med Suisse [Internet]. 2002 [cité 10 janv 2021];2. 21998. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2383/21998>
3. Institut Pasteur de Lille. Insuffisance cardiaque : mesurer le risque de décès précoce [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://pasteur-lille.fr/actualites/dossiers/recherche-insuffisance-cardiaque/>
4. Institut Pasteur de Lille. Disponible sur: <https://www.pasteur-lille.fr/actualites/dossier-du-mois/insuffisance-cardiaque/insuffisance-cardiaqueinfographie-maladies-cardiovasculaires/>
5. Université Médicale Virtuelle Francophone. Pathologies vasculaires et troubles circulatoires [Internet]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/4.html
6. Inserm. L'Athérosclérose. 23 mai 2010; Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/atherosclerose>
7. Cholestérol. In: Universalis [Internet]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/cholesterol/2-biosynthese-du-cholesterol/>
8. Cholestérol. In: Wikipédia [Internet]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cholestérol>
9. Clément Sanchez. Athérosclérose: pathologies associées, prévention et traitements. 2017.
10. Université de Médecine Sorbonne. Métabolisme du cholestérol et de ses dérivés [Internet]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/LLbioch/POLY.Chp.2.html>
11. Marc pascaud, Jacques Rouffy. CHOLESTEROL. In: Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/cholesterol/7-turn-over-des-lipides-plasmatisques/>
12. Centre de Référence Coordonnateur de l'Atrésie des Voies Biliaires et des Cholestases Génétiques. Protocole National de Diagnostic et de Soins Déficits de synthèse des acides biliaires primaires [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/deficit_synthese_abp_argumentaire.pdf
13. Gesine Saher, Britta Brügger, Corinna Lappe-Siefke, Wiebke Möbius, Ryu-ichi Tozawa, Michael C Wehr, Felix Wieland, Shun Ishibashi & Klaus-Armin Nave. High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. Nat Neurosci. 2005;8:468-75.
14. Patrick Lustenberger, Jean André. Le métabolisme du cholestérol et des stéroïdes [Internet]. Disponible sur: http://www.omniscience.fr/files/2007/02/09/itm0096_Extrait_2_-_Le_metabolisme_du_cholesterol.pdf
15. Loïc Becue. Le coenzyme Q10 a-t-il un intérêt comme adjuvant du traitement par statines? [Internet]. 2013 [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00926255/document>
16. Claire Blanchard, #, François Moreau, #, Bertrand Cariou et Cédric Le May. L'excrétion trans-intestinale de cholestérol (TICE) Une nouvelle voie d'épuration du cholestérol plasmatique. Med Sci Paris. 10 oct 2014;30(10):896-901.
17. Les lipoprotéines [Internet]. Disponible sur: <http://coproweb.free.fr/inanabio/lipoprol.htm>

18. Nachi.M. Métabolisme des lipoprotéines [Internet]. Disponible sur: http://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2121.pdf
19. Bruno Vergès. Le métabolisme des lipoprotéines. Médecine Clin Endocrinol Diabète [Internet]. janv 2018;(92). Disponible sur: https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2018/2018_verges_metabolisme_lipoproteines.pdf
20. Bruno Vergès. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. Atherosclerosis. 2010;(211):353-60.
21. D Matías-Pérez, AD Pérez-Santiago, MA Sánchez Medina, JJ Alpuche Osorno and, IA García-Montalvo. PCSK9 gene participates in the development of primary dyslipidemias. Balk J Med Genet. 27 juill 2021;5-14.
22. Jean DALLONGEVILLE. Le métabolisme des lipoprotéines [Internet]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-S0007996006706083/first-page-pdf>
23. F. Kronenberg, G. Utermann. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. J Intern Med [Internet]. 23 sept 2012; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x>
24. Pia R. Kamstrup, MD, PhD; Anne Tybjærg-Hansen, MD, DMSc; Rolf Steffensen, MD; et al. Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. Jama Netw [Internet]. 10 juin 2009;301(22). Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/184063?alert=article>
25. Alexander H Nave 1 , Kristin S Lange 2 , Christopher O Leonards 2 , Bob Siegerink 2 , Wolfram Doehner 3 , Ulf Landmesser 4 , Elisabeth Steinhagen-Thiessen 5 , Matthias Endres 6 , Martin Ebinger. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. Atherosclerosis. 21 août 2015;496-301.
26. P. Duriez. Mécanismes de formation de la plaque d'athérome. Rev Médecine Interne [Internet]. 22 avr 2004;(25). Disponible sur: <https://pdf.sciencedirectassets.com>
27. Mechanism of lipoprotein retention by the extracellular matrix. Curr Opin Lipidol. nov 2004;15(5):505-14.
28. Aldons J. Lusis. Atherosclerosis. Nature [Internet]. 14 sept 2000; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826222/pdf/nihms-175461.pdf>
29. Mécanisme de dépôt du cholestérol [Internet]. Disponible sur: <http://coproweb.free.fr/pagnut/depochol.htm>
30. Jean-Louis Paul, Bruno Baudin. Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. Rev Francoph Lab [Internet]. févr 2009;(409). Disponible sur: <https://pdf.sciencedirectassets.com>
31. Athérogénèse, athérome : épidémiologie et traitement [Internet]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/medecine-vasculaire/enseignement/vasculaire_128/site/html/1.html
32. Dr. Jérôme LÉONI, Edwige DAUBROSSE. Physiopathologie de l'athérosclérose- Mécanismes et prévention de l'athéromatose [Internet]. Disponible sur: <http://www.123bio.net/revues/jleoni/1chap3.html>
33. Développement, synthèse et marquage au fluor-18 de ligands de la Lp-PLA2 pour la détection précoce de plaques d'athérome par imagerie TEP. [Internet]. Université de la Réunion; 2017. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/327902882_Developpement_synthese_et_marquage_au_fluor-18_de_ligands_de_la_Lp-PLA2_pour_la_detection_precoce_de_plaques_d'atherome_par_imagerie_TEP/download
34. NSFA. Description anatomopathologique de l'athérosclérose [Internet]. Disponible sur: <https://www.nsfa.asso.fr/professionnels/pathogenese-de-latherosclerose-theories-et-mecanismes/>

35. Bruno Baudin. Stress Oxydant et Protections antioxydantes. Rev Francoph Lab. mai 2020;(522).
36. Gilles NALBONE, Franck PEIRETTI, Matthias CANAULT*, Marie-Christine ALESSI. Lipides peroxydés et réaction immuno-inflammatoire dans l'athérosclérose. OCL. oct 2006;13(5).
37. O. Phan M. Burnier B. Waeber. Sténose de l'artère rénale : indications pour une revascularisation. 2008. 10 sept 2008;4(1918):23.
38. Inserm. Accident vasculaire Cérébral [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/accident-vasculaire-cerebral-avc/>
39. HAKoudad, H.Benamer. Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde. févr 2004;1(1):49-67.
40. F.Becker. Anévrisme, artériomégalie, dolichoartère, dysplasie artérielle... : de quoi parle-t-on ? J Mal Vasc. mars 2015;40(2):70-1.
41. Chirurgie des Artères et des Veines. Anévrysme de l'Aorte abdominale [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.lyon-chirurgie-vasculaire.fr/anevrysme-de-laorte-abdominale>
42. Michel Farnier. Histoire des statines. Médecine Mal Métaboliques. oct 2013;7(5).
43. Lorne F Forster 1 , Grace Stewart, Dorothy Bedford, James P Stewart, Elizabeth Rogers, James Shepherd, Chris J Packard, Muriel J Caslake. Influence of atorvastatin and simvastatin on apolipoprotein B metabolism in moderate combined hyperlipidemic subjects with low VLDL and LDL fractional clearance rates. Atherosclerosis. sept 2002;164(1).
44. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Statines. In 2021. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines>
45. S.Adham, S.Miranda, J.Doucet, H.Lévesque, Y.Benhamou. Statines en prévention primaire des événements cardiovasculaires. Rev Médecine Interne. 2018;(39):42-9.
46. Sarah NADAUD. Statines : état des lieux de la consommation en France et prise en charge à l'officine. Université de Limoges; 2021.
47. Anne Tournadre. Statins, myalgia, and rhabdomyolysis. Joint Bone Spine. 2020;87:37-42.
48. D. Montange*, S. Davani. Pharmacogénétique des statines et toxicité musculaire. Lett Pharmacol [Internet]. déc 2014;28(4). Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/22359.pdf>
49. Vincent Bianchi, Sarra El Anbassi. Médicaments. De Boeck. (Prepa Pharma).
50. VIDAL. LODALES 20 MG ET 40 MG COMPRIMÉS PELLICULÉS (SIMVASTATINE) : ARRÊT DE COMMERCIALISATION [Internet]. 2014 mai. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/13777-lodales-20-mg-et-40-mg-comprimes-pellicules-simvastatine-arret-de-commercialisation.html>
51. VIDAL. VASTEN 10 mg cp séc [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/vasten-10-mg-cp-sec-17307.html>
52. VIDAL. TAHOR 10 mg cp à croquer [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/tahor-10-mg-cp-a-croquer-103126.html>
53. Haute Autorité de Santé. RESELIP (ézétimibe/ atorvastatine) [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3217176/fr/reselip-ezetimibe/-atorvastatine
54. VIDAL. CADUET 10 mg/10 mg cp pellic [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/caduet-10-mg-10-mg-cp-pellic-70653.html#indications>
55. VIDAL. CRESTOR 10 mg cp pellic [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/crestor-10-mg-cp-pellic-20626.html#indications>
56. base de données publiques des médicaments. FLUVASTATINE MYLAN LP 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://base-donnees->

publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68272626&typedoc=R

57. HAS. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge [Internet]. 2017.

Disponible sur:

https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017_has_dyslipidemies_prise_en_charge_synthese_0.pdf

58. ESC. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. mars 2021;(42):2439-54.

59. Thierry HANNEDOUCHE. Le Risque cardiovasculaire 'absolu' ou 'global' [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://duhta.unistra.fr/13>

60. Prescrire. Statines : du nouveau en prévention secondaire et chez les diabétiques. avr 2003;(238):287-93.

61. HAS. Efficacité et efficience des hypolipémiants Une analyse centrée sur les statines [Internet]. 2010 sept. Disponible sur: [https://www.has-](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficience_des_hypolipemiants_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf)

[sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficience_des_hypolipemiants_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf)

[07/synthese_efficacite_et_efficience_des_hypolipemiants_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficience_des_hypolipemiants_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf)

62. F. Mach, W. F. Riesen, N. Rodondi, A. von Eckardstein, Rev Med Suisse. Traitement des dyslipidémies par les statines en prévention primaire et secondaire. Rev Med Suisse. 17 déc 2014;10:2430-3.

63. H. KULBERTUS, A.J. SCHEEN. L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS L'étude PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk). Rev Med Suisse. 2002;12(57):809-13.

64. W. Bosshard Taroni C. Büla, R. Darioli. Statines et personnes âgées : limites à la prescription? Rev Med Suisse. 2 nov 2005;1:2512-7.

65. M. Farnier. Heart Protection Study (HPS). Lett Cardiol. janv 2002;(351):38-9.

66. Dyslipidémies [Internet]. VIDAL; 2021. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dyslipidemies-1469.html#prise-en-charge>

67. HAS. Prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficience [Internet]. 2012. Disponible sur: [https://www.has-](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-02/statine_-_fiche_bum.pdf)

[sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-02/statine_-_fiche_bum.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-02/statine_-_fiche_bum.pdf)

68. L'Assurance Maladie. Prescription dans le répertoire des génériques pour les statines. 2008.

69. Drs Belén Ponte, Vincent Bourquin et Catherine Stoermann-Chopard. Statines : quelle place dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique? Rev Med Suisse. 2009;(5):463-8.

70. S. Halimi. Cholestérol-Statines, la polémique crée le trouble ! Médecine Mal Métaboliques. oct 2013;7(5):397.

71. ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. Efficacité et effets indésirables des statines : évidences et polémiques [Internet]. 2018 mai. Disponible sur:

[https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/05/Statines-version-finale-28-](https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/05/Statines-version-finale-28-mai-1-2404.pdf)

[mai-1-2404.pdf](https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/05/Statines-version-finale-28-mai-1-2404.pdf)

72. Pierre CORVOL *, Joël MÉNARD **, et Jean-François BACH. Risque cardiovasculaire, cholestérol et statines. Académie nationale de Médecine; 2013 févr.

73. ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. Cholestérol et statines. 2016 déc.

74. HAS. Dyslipidémies : face au doute sur l'impartialité de certains de ses experts, la HAS abroge sa recommandation [Internet]. 2018 nov. Disponible sur: [https://www.has-](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2885402/fr/dyslipidemies-face-au-doute-sur-l-impartialite-de-certains-de-ses-experts-la-has-abroge-ses-recommandations)

[sante.fr/jcms/c_2885402/fr/dyslipidemies-face-au-doute-sur-l-impartialite-de-certains-de-ses-experts-la-has-abroge-ses-recommandations](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2885402/fr/dyslipidemies-face-au-doute-sur-l-impartialite-de-certains-de-ses-experts-la-has-abroge-ses-recommandations)

75. Bruno Goupil, Frédéric Balusson, Florian Naudet, Maxime Esvan, Benjamin Bastian, Anthony Chapron, Pierre Frouard. Association between gifts from pharmaceutical companies to French general practitioners and their drug prescribing patterns in 2016: retrospective study

using the French Transparency in Healthcare and National Health Data System databases. *BMJ*. 6 oct 2019;(367):1615.

76. Eric Bruckert 1, Gilles Hayem 2, Sylvie Dejager 3, Caroline Yau 3, and Bernard Be'gaud. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients —The PRIMO Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 31 janv 2006;(19):403-14.

77. C. Brosteaux J. Ruiz, T. Buclin T. Kuntzer N. Rodondi. Statines et effets indésirables musculaires. 10 mars 2010;6:510-7.

78. Paul D. Thompson, MD,y Beth Parker, PHD. Statins, Exercise, and Exercise Training. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(8):715-6.

79. J.-F. CADRANEL, Mimouna SEDDIK, M. ZRAIKA,, Sylvia LORIC. Statines et foie. *Assoc Francaise Form Contin En Hépto-Gastro-Entérologie*. 2007;

80. Javier LParraMDaK.RajenderReddy. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs. *Clin Liver Dis*. mai 2003;7(2):415-33.

81. Naveed Sattar, David Preiss, Heather M Murray, Paul Welsh, Brendan M Buckley, Anton J M de Craen, Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, John J McMurray, Dilys J Freeman, J Wouter Jukema, Peter W Macfarlane, Chris J Packard, David J Stott, Rudi G Westendorp, James Shepherd,, Barry R Davis, Sara L Pressel, Roberto Marchioli, Rosa Maria Marfisi, Aldo P Maggioni, Luigi Tavazzi, Gianni Tognoni, John Kjekshus, Terje R Pedersen, Thomas J Cook, Antonio M Gotto, Michael B Clearfield, John R Downs, Haruo Nakamura, Yasuo Ohashi, Kyoichi Mizuno, Kausik K Ray, Ian Ford. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;(375):735-42.

82. Paul M Ridker, M.D., Eleanor Danielson, M.I.A., Francisco A.H. Fonseca, M.D., Jacques Genest, M.D., Antonio M. Gotto, Jr., M.D., John J.P. Kastelein, M.D., Wolfgang Koenig, M.D., Peter Libby, M.D., Alberto J. Lorenzatti, M.D., Jean G. MacFadyen, B.A., Børge G. Nordestgaard, M.D., James Shepherd, M.D., James T. Willerson, M.D., and Robert J. Glynn, Sc.D. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 20 nov 2008;359(21):2195-207.

83. James Shepherd, Gerard J Blauw, Michael B Murphy, Edward L E M Bollen, Brendan M Buckley, Stuart M Cobbe, Ian Ford, Allan Gaw, Michael Hyland, J Wouter Jukema, Adriaan M Kamper, Peter W Macfarlane, A Edo Meinders, John Norrie,, Chris J Packard, Ivan J Perry, David J Stott, Brian J Sweeney, Cillian Twomey, Rudi G J Westendorp. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 23 nov 2002;360:1623-30.

84. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy. *JAMA*. 2011;305(24):2557-663.

85. Jonas Rutishauser. Effets pléiotropes des statines. *Forum Med Suisse*. 2008;8(10):187-90.

86. Bruno Vergès. Statines et effets pléiotropes : oui ou non ? oct 2007;

87. Albert E. Raizner, MD. Coenzyme Q10. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. juill 2019;(15):185-91.

88. Leo Marcoff, MD,* Paul D. Thompson, MD. The Role of Coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy. *J Am Coll Cardiol*. 12 juin 2007;49(23):2231-7.

89. Peter H. Langsjoen, Alena M. Langsjoen. The clinical use of HMG CoA-reductaseinhibitors and the associated depletion ofcoenzyme Q10. A review of animal andhuman publications. *BioFactors*. 2003;18:101-11.

90. Max Lugavere, Paul Grewal. *Super Nutrition du Cerveau*. Thierry Soucar. 2019.

91. Guillaume Dolley. *LA GENETIQUE DES PARTICULES LDL PETITES ET DENSES*. 2011.

92. Ph.Giral,É.Bruckert, M.J.Chapman,G.Turpin. LDL petites et denses, facteur de risque

- d'athérosclérose et prise en charge thérapeutique. *Courr L'Arcol* [Internet]. oct 1999;(3). Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6494.pdf>
93. Yvan Lepage. Evolution de la consommation d'aliments carnés aux XIXe et XXe siècles en Europe occidentale. *Rev Belge Philol Hist*. 2002;80(4):1459-68.
 94. Pedro Carrera-Bastos¹ Maelan Fontes-villalba¹ James H O'Keefe² Staffan Lindeberg¹ Loren Cordain. The western diet and lifestyle and diseases of civilization. *Res Rep Clin Cardiol*. 8 mars 2011;15-35.
 95. Salim Yusuf ¹, Steven Hawken, Stephanie Ounpuu, Tony Dans, Alvaro Avezum, Fernando Lanus, Matthew McQueen, Andrzej Budaj, Prem Pais, John Varigos, Liu Lisheng, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 11 sept 2004;(364):937-52.
 96. Dr Mark Hyman. Mangez gras Maigrissez. Marabout. 2016.
 97. P.-O. Lang. Le paradoxe de l'obésité : l'IMC est-il vraiment une mesure adéquate du risque métabolique ? *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 2013;(13):181-4.
 98. JeanDjianeLindaAttigaLatifaAbdennebi-Najarb. Rôle de la leptine périnatale dans la programmation métabolique et la susceptibilité à l'obésité. *avr 2009;44(2):85-90*.
 99. D. Gauvreau a,b,1, N. Villeneuve, Y. Deshaies, K. Cianflone. Récentes adipokines : un lien entre l'obésité et l'athérosclérose. *Ann Endocrinol*. 17 mai 2011;(72):224-31.
 100. Mickaël DANDO, et, Sébastien MANOUVRIER. LA SEDENTARITE : UN FACTEUR DE RISQUE DE MORBI MORTALITE [Internet]. Université Toulouse III Médecine; 2021. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/3435/1/2021TOU31015-1016.pdf>
 101. E. G. Wilmot & C. L. Edwardson & F. A. Achana & M. J. Davies & T. Gorely & L. J. Gray & K. Khunti & T. Yates & S. J. H. Biddle. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 14 août 2012;(55):2895-905.
 102. Santé Publique France. Tabac en France : premières estimations régionales de mortalité attribuable au tabagisme en 2015 [Internet]. 2021 févr. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/tabac-en-france-premieres-estimations-regionales-de-mortalite-attribuable-au-tabagisme-en-2015>
 103. NEAL L. BENOWITZ, MD, STEVEN G. GOURLAY, MB, BS, PHD. Cardiovascular Toxicity of Nicotine: Implications for Nicotine Replacement Therapy. *JACC*. juin 1997;29(7):1422-31.
 104. Tabac [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.aideauxfumeurs.be/les-conso/tabac-classique/>
 105. HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta_mel.pdf
 106. C. Renard*, A. Fredenrich*, E. Van Obberghen*. L'athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques. *Métabolismes Horm Diabètes Nutr*. juin 2004;VIII(3):131-6.
 107. OMS. RAPPORT MONDIAL SUR LE DIABÈTE [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254648/9789242565256-fre.pdf>
 108. Dr Réginald Allouche. Pourquoi est-il plus difficile de perdre du poids en vieillissant ? 2021.
 109. Bruno Vergès. La réduction de l'hyperglycémie entraîne-t-elle un bénéfice cardiovasculaire ? *Press Med*. 12 sept 2018;(47):764-8.
 110. Svetlana Morozova¹*, Isabelle Suc-Royer¹ et Johan Auwerx. Modulateurs du métabolisme du cholestérol et avenir du traitement de l'athérosclérose. 15 juin 2004;20:685-90.

111. Dr Gilles Chironi, Pr Alain Simon. FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET PRÉVENTION. Rev Prat. 20 nov 2010;60:1303-9.
112. Ministère de la santé. La Santé vient en mangeant - Guide Alimentaire Pour Tous [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_alimentaire_tous.pdf
113. Addiction Suisse. L'alcool dans le corps – effets et élimination [Internet]. Disponible sur: https://www.addictionsuisse.ch/fileadmin/user_upload/DocUpload/alcool_corps.pdf
114. Nguyen Trung ML (1), Ancion A (2), Tridetti J (1), Lancellotti P. Effets cardiovasculaires indésirables de l'alcool. Rev Med Liege. 5(74):317-21.
115. WILLIAM E. KRAUS, M.D., JOSEPH A. HOUMARD, PH.D., BRIAN D. DUSCHA, M.S., KENNETH J. KNETZGER, M.S., MICHELLE B. WHARTON, M.A., JENNIFER S. MCCARTNEY, M.A., CONNIE W. BALES, PH.D., R.D., SARAH HENES, R.D., GREGORY P. SAMSA, PH.D., JAMES D. OTVOS, PH.D., KRISHNAJI R. KULKARNI, PH.D., AND CRIS A. SLENTZ, PH.D. EFFECTS OF THE AMOUNT AND INTENSITY OF EXERCISE ON PLASMA LIPOPROTEINS. N Engl J Med. 7 nov 2022;19(347):1483-92.
116. Jun Li, MD, PHD,a,b,* Dong Hoon Lee, SCD,a,* Jie Hu, MD, PHD,c Fred K. Tabung, PHD,a,d Yanping Li, MD, PHD,a, Shilpa N. Bhupathiraju, PHD,a,e Eric B. Rimm, SCD,a,b,e Kathryn M. Rexrode, MD, MPH,c, JoAnn E. Manson, MD, DRPH,b,f,g Walter C. Willett, MD, DRPH,a Edward L. Giovannucci, MD, SCD,a, Frank B. Hu, MD, PHD. Dietary Inflammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S. J Am Coll Cardiol. 2020;76(19):2181-93.
117. FM Sohet, AM Neyrinck, C Druart, FC de Backer, BD Pachikian,, EM Dewulf, LB Bindels, PD Cani, NM Delzenne. Impact du traitement thermique des graisses sur le métabolisme hépatique des lipides : importance de la peroxydation lipidique. Diabetes Metab. 2010;36:A94.
118. ANSES. Les acides gras trans [Internet]. 2016 05. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-trans>
119. ANSES. Risques et bénéfices, pour la santé des acides gras trans apportés par les aliments [Internet]. 2005. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-AGtrans.pdf>
120. Association entre consommation d'alcool et facteurs de risque cardiovasculaire: une étude sur la population lausannoise. Rev Médicale Suisse. 2010;(6):505-9.
121. Inserm. Effets de l'alcool sur le système cardiovasculaire.
122. N.Dali-Youcef. Les produits de fin de glycation des protéines (AGEs) et leur récepteur en pathologie. Médecine Mal Métaboliques. déc 2010;4(6):623-32.
123. FOURNET Maxime. La glycation, un mécanisme associé au diabète et au vieillissement. Faculté de Pharmacie de Limoges; 2016.
124. J.-P. Girardet*, D. Rieu, A. Bocquet, J.-L. Bresson, J.-P. Chouraqui, D. Darmaun, C. Dupont (secrétaire), M.-L. Frelut, J. Ghisolfi, O. Goulet, J. Rigo, D. Turck, (coordonnateur), M. Vidailhet. Alimentation de l'enfant et facteurs de risque cardiovasculaire. Arch Pédiatrie. 26 nov 2009;(17):51-9.
125. Françoise Marc, André Davin, Laurence Deglène-Benbrahim, Carine Ferrand, Michel Baccaudaud and Pierre Fritsch. Méthodes d'évaluation du potentiel antioxydant dans les aliments. MS Médecine Sci. 4 avr 2004;20:458-63.
126. F. Joanny Menvielle-Bourg. Plantes et vieillissement, données actuelles. Phytothérapie. 2005;(2):57-71.
127. Evangelos Zoidis 1,*, Isidoros Seremelis 2, Nikolaos Kontopoulos 2 and Georgios P. Danezis 2. Selenium-Dependent Antioxidant Enzymes: Actions and Properties of Selenoproteins. 14 mai 2018; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5981252/pdf/antioxidants-07-00066.pdf>

128. VIDAL. COMPLÉMENT ALIMENTAIRE : CAROTÉNOÏDE. 12 déc 2016; Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/carotenoide.html>
129. ANSES. Vitamine A & caroténoïdes provitaminiques. 6 mars 2019; Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-caroténoïdes-provitaminiques>
130. Wihelm Stahl, Helmut Sies. Antioxydant Activity of carotenoids. *Mol Aspects Med.* 2003;(24):345-51.
131. Aurélie. Autour du β -carotène : concours Mines 2010 [Internet]. 2011 févr 8. Disponible sur: <http://www.chimix.com/an11/sup11/min02.html>
132. ANSES. Table Ciqua beta-carotène [Internet]. Disponible sur: [https://ciqua.anses.fr/#/constituants/51330/beta-carotene-\(μg-100-g\)](https://ciqua.anses.fr/#/constituants/51330/beta-carotene-(μg-100-g))
133. Lars Muller, Catherine Caris-Veyrat, Gordon Lowe et Volker Bohm. Lycopene and Its Antioxidant Role in the Prevention of Cardiovascular Diseases—A Critical Review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 12 févr 2015;56(11):1868-79.
134. Ho MingChengGeorgiosKoutsidisJohn K.LodgeaAmmarAshorbMarioSiervobJoséLara. Tomato and lycopene supplementation and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* févr 2017;257:100-8.
135. Synlab. les Systèmes de défenses antioxydants [Internet]. 2010. Disponible sur: https://www.synlab.be/images/cwattachments/14_ba2cc87677f84d40bdaa6b27b9d9db05.pdf
136. Ciqua ANSES. Table Ciqua Zinc [Internet]. Disponible sur: [https://ciqua.anses.fr/#/constituants/10300/zinc-\(mg-100-g\)](https://ciqua.anses.fr/#/constituants/10300/zinc-(mg-100-g))
137. Ciqua ANSES. Table Ciqua Cuivre [Internet]. Disponible sur: [https://ciqua.anses.fr/#/constituants/10290/cuivre-\(mg-100-g\)](https://ciqua.anses.fr/#/constituants/10290/cuivre-(mg-100-g))
138. Alain Sarembaud. Lutter contre la vulnérabilité estivale grâce à Selenium metallicum. *Rev Homéopathie.* avr 2013;10-2.
139. ANSES. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-références-nutritionnelles-en-vitamines-et-minéraux#sélénium>
140. Marcel E Nimni*1, Bo Han1 and Fabiola Cordoba. Are we getting enough sulfur in our diet? *Nutr Metab.* 6 nov 2007;4(24):1-12.
141. VIDAL. Complément alimentaire : Coenzyme Q10 [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/coenzyme-q10-coq10-ubiquinone.html>
142. T. Hennebelle, S. Sahpaz, F. Bailleul. Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie.* 2004;(1):3-6.
143. Stéphanie LACOMBE, Vassilia THÉODOROU-BAYLE, Philippe LA DROITTE, Jean DAYDE. Les isoflavones du soja dans la filière aliment santé. *Ol Corps Gras Lipides.* juin 2000;7(3):287-96.
144. Isoflavone [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isoflavone#section=Structures>
145. Xavier Lerverve. Les catéchines et la santé : états des connaissances [Internet]. 2008. Disponible sur: https://www.unilever-pro-nutrition-sante.fr/wp-content/uploads/2010/10/symposium_catechines_unilever.pdf
146. RIMACHOKOR. IMPACT DE L'EGCG SUR LA RÉPONSE À LA SPHINGOSINE-1 -PHOSPHATE DANS UN MODÈLE DE DIFFÉRENCIATION DE CELLULES PROMYELOMONOCYTAIRES HL-60 EN MACROPHAGES. [Montréal]: Université du Québec; 2013.
147. Epigallocatechin gallate [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Epigallocatechin-gallate>

148. Antonella Smeriglio, Davide Barreca, Ersilia Bellocco and Domenico Trombetta. Chemistry, Pharmacology and Health Benefits of Anthocyanins. *Phytother Res.* 25 mai 2016;(30):1265-86.
149. Aedín Cassidy. Berry anthocyanin intake and cardiovascular health. *Mol Aspects Med.* juin 2018;61:76-82.
150. Jean ESPITALIER. La myrtille (*Vaccinium Myrtillus*) : Botanique, chimie et intérêts thérapeutiques. UFR Lorraine; 2010.
151. André CRESPIY. Les tanins œnologiques - origines, propriétés - le cas des tanins de raisin [Internet]. *Revue des Œnologues*; Disponible sur: http://pict.oeno.tm.fr/_pict/ArticlesRevue/104/p17_19.pdf
152. Esmerina Tili¹, Jean-Jacques Michaille^{1,2,*}, Brett Adair¹, Hansjuerg Alder¹, Emeric Limagne², Cristian Taccioli¹, Manuela Ferracin¹, Dominique Delmas², Norbert Latruffe² and Carlo M. Croce¹. Resveratrol decreases the levels of miR-155 by upregulating miR-663, a microRNA targeting JunB and JunD. *Carcinogenesis.* sept 2010;31:1561-6.
153. National Center for Biotechnology Information. Resveratrol [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Resveratrol>
154. ANSES. Les acides gras oméga 3 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-oméga-3>
155. Shahida A Khan ¹, Ashraf Ali ², Sarah A Khan ³, Solafa A Zahran ¹, Ghazi Damanhour ⁴, Esam Azhar ⁵, Ishtiaq Qadri. Unraveling the complex relationship triad between lipids, obesity, and inflammation. *Mediators Inflamm.* 28 oct 2014;1-16.
156. VIDAL. Substance active acides gras oméga 3 [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acides-gras-omega-3-22784.html>
157. Ciquel ANSES. Teneur en acides gras oméga 3 Ciquel [Internet]. Disponible sur: [https://ciquel.anses.fr/#/constituants/42263/ag-226-4c7c10c13c16c19c-\(n-3\)-dha-\(g-100-g\)](https://ciquel.anses.fr/#/constituants/42263/ag-226-4c7c10c13c16c19c-(n-3)-dha-(g-100-g))
158. VIDAL. Complément alimentaire : Oméga-6. 18 août 2014; Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/omega-6-acide-gamma-linolenique-acide-linoleique.html>
159. Jean-Michel LECERF. Acides gras et risque cardiovasculaire Deuxième partie : Acides gras monoinsaturés et polyinsaturés oméga 6. *Médecine Nutr.* 2008;44(4):161-72.
160. Marie Josèphe Amiot. Olive oil and health effects: from epidemiological studies to the molecular mechanisms of phenolic fraction. *OCL [Internet]*. 2014;5(21). Disponible sur: <https://www.ocl-journal.org/articles/ocl/pdf/2014/05/ocl140029.pdf>
161. VIDAL. Phytothérapie : Curcuma. 2018.
162. Pawinee Piyachaturawat, Jinda Charoenpiboonsin, Chaivat Toskulkao, Apichart Suksamrarn. Reduction of plasma cholesterol by Curcuma comosa extract in hypercholesterolaemic hamsters. *J Ethn-Pharmacol.* août 1998;(66):199-204.
163. H. Negaoui^{1,2,*}, H. Grar^{1,3}, H. Kaddouri¹, O. Kheroua¹, D. Saïdi. Effet curatif du curcuma Longa après induction d'inflammation chez la souris Balb/c. *Nutr Clin Métabolisme.* févr 2022;36:S74.
164. LEROY Romain. LA CURCUMINE : PROVENANCE ET POTENTIELS THERAPEUTIQUES [Internet]. FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE; 2019. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02480721/document>
165. Toshihiko Kawamori, Chinthalapally V. Rao, Karen Seibert, and Bandaru S. Reddy. Chemopreventive Activity of Celecoxib, a Specific Cyclooxygenase-2 Inhibitor, against Colon Carcinogenesis¹. *Cancer Res.* 412 409apr. J.-C.;(58):1998.
166. Angelo M. Patti ^{1,y}, Giuseppe Carruba ^{2,y}, Arrigo F. G. Cicero ^{3,y}, Maciej Banach ^{4,5,y}, Dragana Nikolic ^{1,*y}, Rosaria V. Giglio ¹, Antonino Terranova ¹, Maurizio Soresi ¹, Lydia Giannitrapani ¹, Giuseppe Montalto ¹, Anca Pantea Stoian ⁶, Yajnavalka Banerjee ⁷, Ali A. Rizvi ^{8,9}, Peter P. Toth ^{10,11,12} and Manfredi Rizzo. Daily Use of Extra Virgin Olive

Oil with High Oleocanthal Concentration Reduced Body Weight, Waist Circumference, Alanine Transaminase, Inflammatory Cytokines and Hepatic Steatosis in Subjects with the Metabolic Syndrome: A 2-Month Intervention Study. *Metabolites*. 31 août 2020;10(392):1-14.

167. Gary K Beauchamp¹, Russell S J Keast, Diane Morel, Jianming Lin, Jana Pika, Qiang Han, Chi-Ho Lee, Amos B Smith, Paul A S Breslin. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature*. sept 2005;(437):45-6.

168. M. Eddouks¹, A. Khalidi², N.-A. Zeggwagh². Approche pharmacologique des plantes utilisées traditionnellement dans le traitement de l'hypertension artérielle au Maroc. *Pharmacologie*. 2009;(7):122-7.

169. Santos C, Cruz R, Cunha S, Casal S. Effect of cooking on olive oil quality attributes. *Food Res Int*. 2013;

170. Emilie Tissandié, Yann Guéguen, Jean-Marc A. Lobaccaro,, Jocelyne Aigueperse, Maâmar Souidi. Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. *MEDECINE/SCIENCES*. 2006;(22):1095-100.

171. M.-T. Leccia. Peau, soleil et vitamine D : réalités et controverses. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 7 janv 2013;140:176-82.

172. Thea K. Wöbke, Bernd L. Sorg and Dieter Steinhilber. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol*. 2 juill 2014;5(249):1-20.

173. M. Garg*,†,‡, J. S. Lubel*,†, M. P. Sparrow, S. G. Holt P. R. Gibson. Vitamin D and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 2012;(36):324-44.

174. ANSES. Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ? 2021.

175. Alba Tamargoa, Diana Martina,b, Joaquín Navarro del Hierroa,b, M. Victoria Moreno-Arribasa,, Loreto A. Muñoz. Intake of soluble fibre from chia seed reduces bioaccessibility of lipids, cholesterol and glucose in the dynamic gastrointestinal model simgi®. *Food Res Int*. 2020;(137).

176. VIDAL. Les fibres alimentaires, du volume utile. 2019;

177. Jean-Michel LECERF. LES PHYTOSTÉROLS ET LES PHYTOSTANOLS : QUELLE PLACE POUR LA PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE ? *Cah Nutr Diététique*. 2006;5(41):299-305.

178. ANSES. Aliments enrichis en phytostérols : un bénéfice global sur la prévention des maladies cardiovasculaires non démontré. 2014 juin.

179. Bernard Srour¹, Léopold K Fezeu², Emmanuelle Kesse-Guyot², Benjamin Allès², Caroline Méjean³, Roland M Andrianasolo², Eloi Chazelas², Mélanie Deschasaux², Serge Hercberg^{2,4}, Pilar Galan², Carlos A Monteiro⁵, Chantal Julia, Mathilde Touvier. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *The bmj*. 2019;(365):1-9.

180. Simone Kühn^{1,2}, Sandra Düzel¹, Lorenza Colzato³, Kristina Norman⁴, Jürgen Gallinat², Andreas M. Brandmaier¹, Ulman Lindenberger¹, Keith F. Widaman. Food for thought: association between dietary tyrosine and cognitive performance in younger and older adults. *Psychol Res*. 9 juin 2017;(83):1097-106.

181. Olivier Coquais. Obstacles et réalité d'application des règles hygiéno-diététiques par les médecins généralistes de Seine-Maritime lors de la découverte d'une hypercholestérolémie essentielle chez des patients en prévention primaire. UFR Pharmacie et Médecine de Rouen; 2012.

182. Catherine Le Galès. Évolution, déterminants et régulation des dépenses de médicaments en France. *MEDECINE/SCIENCES*. janv 2018;34(1):83-6.

183. CEPS. Rapport d'activité 2019.

184. MARINE BAUWENS a, MARIE-PAULE SCHNEIDER b et DAVID NANCHEN. Adhésion aux statines : mise à jour et plan d'action. *Rev Médicale Suisse*. 2 mars

2016;12(508):445-50.

185. Rémy Boussageon¹, Isabelle Aubin-Auger², Denis Pouchain. Cholestérol et prévention primaire : une révolution fondée sur les faits. Exercer. 2015;(117):26-32.

186. HAS. Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée ? 2014.

187. LEEM. Bilan Économique du LEEM Edition 2021. 2021.

188. HAS. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique [Internet]. 2012. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_buts.pdf)

[10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_buts.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_buts.pdf)

189. Ministère des solidarités et de la santé. Programme National Nutrition Santé 2019-2023 [Internet]. 2019. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4_2019-2023.pdf

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Audrey RENIER

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21501844**

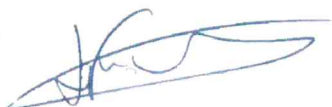
N° Thèse : **92**

Nom et Prénom : **RENIER AUDREY**

Sujet : **Athérosclérose : traitements par les statines et prévention des complications
par une alimentation anti-inflammatoire**

Tours, le : **12/12/2022**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



ATHEROSCLEROSE : Thérapeutique par les statines et prévention des complications via une alimentation anti-inflammatoireRésumé de la thèse :

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire très répandue dans le monde. Elle est la cause de nombreuses complications telles que l'infarctus du myocarde, l'AOMI ou l'AVC. Ces maladies sont la 2^{ème} cause de mortalité en France après les cancers.

Le traitement de cette maladie passe tout d'abord par la prévention cardiovasculaire, c'est-à-dire par le contrôle et l'identification des facteurs de risque (obésité, tabagisme, dyslipidémie, suralimentation, sédentarité, âge). L'application des règles d'hygiène de vie (alimentation équilibrée, arrêt du tabac, pratique d'une activité physique régulière, diminution du stress etc) doit suffire à contrôler l'avancement de la maladie. Mais lorsque la maladie athéroscléreuse est diagnostiquée et que les règles hygiéno-diététiques ne suffisent plus, la seconde stratégie est de mettre en place un traitement hypolipémiant tel qu'une statine).

Le recours à cette classe médicamenteuse des statines en prévention primaire reste controversé, notamment à cause d'effets indésirables. Un régime alimentaire adapté est nécessaire avec ou sans traitement hypolipémiant afin de ralentir la progression de la maladie et d'éviter les complications cardiovasculaires. Ce régime comprend notamment de nombreux aliments anti-oxydants, anti-inflammatoires. Certains ont des actions hypolipémiants ou hypoglycémiants tels que les fibres. L'enrichissement et la diversification alimentaire en termes de micronutriments tend vers une diminution de l'état inflammatoire présent dans la physiopathologie de l'athérosclérose.

Mots clés significatifs de son contenu :

Athérosclérose – Inflammation – Accidents cardio-vasculaire – Statines – Nutrition anti-inflammatoire – Risque cardiovasculaire

JURYPrésident du jury :

DIMIER-POISSON Isabelle Enseignant Chercheur Faculté de Pharmacie de Tours

Directeur de thèse :

DUMAS Jean-François Enseignant Chercheur Faculté de Pharmacie de Tours

Membres :

DESNOUS Chloé Pharmacien d'officine à Sully-sur-Loire

PALACZ Virginie Pharmacien d'officine à Huisseau-sur-Cosson

Soutenue le Mercredi 07 décembre 2022 à la Faculté de Pharmacie de Tours