REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud MAMMERI de Tizi-Ouzou
Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département de Biologie et Microbiologie

Mémoire de Fin d'Etude

En vue de l'obtention du Diplôme de Master en Sciences Alimentaires :

Spécialité : Biochimie de la nutrition

Thème

Synthèse de données bibliographiques portant sur

Les hyperlipidémies et le risque cardiovasculaire

Présenté par : SIDIMAMMAR Dalila Hanane

Soutenu le 29/12/2020 devant le jury composé de :

Présidente : Mme SENANI-OULARBI Nassima	Maître de conférences, B	U.M.M.T.O
Promotrice : Mme SI AHMED-ZENNIA Saliha	Maître de conférences, A	U.M.M.T.O
Examinatrice : Mme GHEZALI-SENNOUCI Chahra	Maître de conférences, A	U.M.M.T.O

.

Promotion 2019/2020

Remerciements :

Ce travail s’est accompli grâce au soutien et concours de précieuses personnes. Il est donc important de leur en rendre grâce :

Mes remerciements vont donc en premier lieux à ma promotrice Mme Zennia. S pour son soutien, son appui et, pour avoir été une source constante d’inspiration.

❖

Je tiens aussi à remercier Mme Sennani. N pour avoir accepté de présider le jury et juger mon travail. Merci aussi pour votre passion pour la biochimie que vous avez su communiquer lors de vos cours.

❖

Je tiens particulièrement à exprimer toute ma gratitude envers Mme Sennouci. Ch pour avoir accepté d’examiner mon travail ainsi que de sa patience et ses encouragements au cours du Master1.

❖

Merci à Melle Meghenni. N pour son soutien et ses précieux conseils.

❖

Mes remerciements vont à tous les enseignants et personnel du département des sciences biologiques et des sciences agronomiques qui ont contribué à ma formation de prés ou de loin.

❖

Dédicace :

Je dédie Ce Travail à:

- ***A ma mère à qui je dois tout.***
- ***A mon père qui depuis toujours me pousse en avant...Merci papa***
- ***A mon mari, partenaire et, indéfectible soutien qui a tout fait pour que je reprenne mes études...Cet achèvement et autant le tien que le mien...***
- ***A mes enfants Kenzi et Dalel qui m'encouragent et me donnent envie de les rendre fiers.***
- ***A la mémoire du Dr Ahmed Djemoui...Qu'il repose en paix***

C’est le devoir de chaque homme de rendre au monde au moins autant qu’il en a reçu. » Albert Einstein

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS
LISTE DES FIGURES
LISTE DES TABLEAUX
RESUME

Introduction…… 1
I. Le Cholestérol
1.1. Définition…… 2
1.2. Historique …… 2
1.3. Structure du cholestérol…… 2
1.4. Propriétés physicochimiques du cholestérol…… 3
1.5. Rôles du cholestérol …… 3
1.6. Métabolisme du cholestérol…… 4
1.6.1. Le circuit exogène du cholestérol…… 5
1.6.2. La synthèse endogène du cholestérol…… 5
1.6.3. Le transport du cholestérol…… 6
1.7. Les lipoprotéines…… 6
1.7.1. Classification des lipoprotéines…… 6
1.7.2. Métabolisme des lipoprotéines…… 7
1.8. Destinée du cholestérol…… 7
1.9. Régulation du cholestérol…… 8
II. Les Dyslipidémies
2.1. Définition…… 8
2.2. Prévalence des dyslipidémies…… 9
2.3. Exploration des anomalies lipidiques (EAL) …… 10
2.3.1. Intérêt de l'exploration des anomalies lipidiques…… 11
2.3.2. Les conditions de l'exploration des anomalies lipidiques …… 11
2.3.3. Les paramètres explorés…… 11
2.3.4. La présentation du bilan lipidique…… 12
2.4. Les indicateurs d'hyperlipidémie…… 12
2.5. Typologie des dyslipidémies…… 13
2.5.1. Les hypocholestérolémies…… 13
2.5.2. Les hyperlipidémies…… 13
2.6. Classification des Anomalies lipidiques…… 14
2.6.1. Classification selon le type d'anomalies…… 14
2.6.2. Classification selon l'origine de l'anomalie…… 15
2.6.3. Classification selon l'athérogenecité…… 18
III. Les dyslipidémies et risque cardiovasculaire
3.1. Les maladies cardiovasculaires…… 18
3.2. Notion de facteur de risque…… 18
3.3. Les facteurs de risque cardiovasculaire…… 19
3.4. Les marqueurs de risque …… 22
3.5. Relation entre les facteurs de risque…… 23
3.6. La gestion des facteurs de risque …… 23
3.6.1. Facteurs de risque modifiables…… 24
3.6.2. Facteurs de risque non modifiables…… 24
3.7. Gestion du risque cardiovasculaire…… 24

IV. Evaluation du risque cardiovasculaire ERCV 26
4.1. Les modèles d'estimation du risque cardiovasculaire…… 26
4.2. Le model Framingham…… 27
4.3.1. Paramètres Framingham…… 27

4.3.2. La table de Framingham……………………………………………....................... 28
4.3.3. Interprétation de la table de Framingham…………………….......................... 29
4.4. Le model SCORE....…………………………………………………..……................... 29
4.4.1. Les facteurs SCORE………………………………………………........................ 29
4.4.2. Le choix de la table SCORE……………………………………….................... 29
4.4.3. Stratification du risque cardiovasculaire……………………………................. 30
4.4.4. Classification du risque selon le model SCORE…………………….............. 30
V. La plaque d'athérome
5.1. Généralités sur l'athérosclérose……….…………………………………….................. 32
5.1.1. Etymologie.. 32
5.1.2. Definition.. 32
5.2. Structure d'une artère saine……………………………………………….................... 32
5.3. Structure d'une artère touchée par l'athérosclérose……………………….................. 33
5.4. Composition de la plaque d'athérome…………………………………….................... 33
5.5. Formation de la plaque d'athérome………………………………………….................. 34
5.6. La plaque stable et la plaque vulnérable.. 35
5.6.1. La plaque simple.. 35
5.6.2. La plaque compliquée.. 35
5.7. Rupture de la plaque d'athérome...……………………………………………................. 36
5.8. Localisation des plaques d'athérome…………………………………………................. 36
5.9. Relation entre plaque d'athérome et dyslipidémie…………………………................... 37
5.10. Prévention du risque athéromateux……………………………………......................... 38
VI. La prise en charge des hypercholestérolémies
6.1 La démarche thérapeutique..………...........………………………………….…................ 39
6.2. Notion de prévention primaire et secondaire…………………………….................... 39
6.3. Recommandations en matière de prise en charge……………………........................... 40
6.3.1. En prévention primaire... 40
6.3.2. En prévention secondaire.. 41
6.4. Prise en charge nutritionnelle………………………………………………................... 42
6.4.1. Les régimes hypocholestérolémiants……………….………….............. 42
6.4.2. Le contrôle du poids……………………………………………………............. 43
6.4.3. L'activité 44
physique…………………………………………………………........ 45
6.5. Le traitement médicamenteux ………………………………………........................... 45
6.5.1. La naissance des hypolipémiants…………………....…............................... 45
6.6.2. Les classes d'hypolipémiants…………………………….............................. 46
6.6.3. Mécanismes d'action et indications des hypolipémiants................................ 46
6.5.3.1. Les statines.. 46
6.5.3.2. Les fibrates... 47
6.5.3.3. Les inhibiteurs de l'absorption.. 47
6.5.3.4. Les résines.. 48
6.5.3.5. L'acide nicotinique... 48
6.5.3.6. Les inhibiteurs de la PCSK9... 48
Conclusion …………...........……………………... 49

Liste des abbreviations

AHA: American Heart Association ; Association américaine du Cœur.

AFSSAPS : l'Agence Française de Sécurité des Produits de Santé Sanitaires.

AVC: Accident vasculaire cérébral.

FDA : Food and drug administration ; Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux.

HDL:; High density lipoprotein ; Lipoprotéines de hute densité

HMG-CoA : Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase .

IDL : Intermediate density lipoprotein, Lipoprotéine de densité intermédiaire.

IDM: Infarctus du myocarde.

LDL: Low density lipoprotein ; Lipoprotéine de faible densité.

MCV : Maladies cardiovasculaires.

NCEP : National cholestérol education program**;** Collége nationnal d'études du cholésterol**.**

OMS : Organisation mondiale de la santé.

VLDL : Lipoprotéine de très faible desité **;** Very low density lipoprotein.

Liste des tableaux

Tableau I	Les organes impliqués dans le métabolisme du cholestérol……....	4
Tableau II	Quelques aliments riches en cholestérol……....	5
Tableau III	Les principales causes de dyslipidémies secondaires……....	18
Tableau IV	Mortalité par facteur de risque dans les pays développés. ….....	20
Tableau V	Catégories des risques cardiovasculaires sur dix ans (SCORE)……	34
Tableau VI	Stratégie décisionnelle en fonction de LDL cible……....	45
Tableau VII	LDL cible chez les patients à haut risque……....	40

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique du cholestérol……..……..... 2
Figure 2 : Représentation 3D d'une molécule de cholestérol…….....……..... 3
Figure 3 : Schéma illustrant la structure générale d'une lipoprotéine……..... .. 6
Figure 4 : Schéma illustrant le devenir du cholestérol de l'organisme…….. 8
Figure 5 : Prévalence de l'hypercholestérolémie en Algérie (Etude StepWise2017)….. 10
Figure 6 : Photo illustrant les différents aspects du sérum sanguin…… 12
Figure 7 : Représentation du Bilan lipidique…….. 13
Figure 8 : Schéma montrant les facteurs de risque les plus importants……. 21
Figure 9 : Relation entre les facteurs de risqué cardiovasculaire…… 25
Figure 10 : Table de Framingham..... 30
Figure 11 : Table SCORE d'évaluation du risque cardiovasculaire..... 33
Figure 12 : Représentation 3D d'une artére saine……..... 35
Figure 13 : Représentation d'une artére portant une plaque d'athérome……..… 36
Figure 14 : Représentation de chape fibreuse d'un athérome……. 37
Figure 15 : Plaque athéromateuse stable et plaque compliquée……..... 39
Figure 16 : Illustration des conséquences de l'athérosclérose, selon localisation de la plaque d'athérome..... 40
Figure 17 : Accumulation de LDL Cholestérol dans une paroi artérielle……. 41

Résumé

Le cholestérol est un lipide complexe qui rentre dans différentes fonctions de l'organisme comme la synthèse d'hormones et de sels biliaires. Il est essentiellement synthétisé par l'organisme et son apport exogène est facultatif.

Lorsque les taux de cholestérol sont supérieurs à la normale, on parle d'hypercholestérolémie. Certaines hypercholestérolémies notamment les formes familiales constituent un facteur de risque cardiovasculaire important ; ils sont souvent la première cause d'accidents cardiovasculaires majeurs comme les AVC et les IDM. En effet l'excédent de LDL Cholestérol peut infiltrer les parois artérielles et constituer des plaques d'athérome dont la rupture peut avoir de graves conséquences sur la santé voir causer des décès.

Il est donc essentiel de dépister les dyslipidémies principalement chez le sujet à risque et de les prendre en charge de façon rapide et efficace. Mis à part chez le patient à risque très élevé, une approche conciliant diététique et activité physique sera à privilégier en première intention, celle-ci sera basée sur une alimentation pauvre en gras et riche en fibres et, devra impérativement être accompagnée d'activité physique plus ou moins soutenue selon l'âge et l'état du patient. Un traitement médicamenteux peut s'avérer nécessaire. Il existe plusieurs classes d'hypocholestérolémiants dont les plus utilisés sont les statines et les fibrates.

Mots clés : Cholestérol, Hypercholestérolémie, Risque cardiovasculaire.

Abstract:

Cholesterol is a complex lipid that is involved in various functions of the body such as the synthesis of hormones and bile salts. It is essentially biosynthesized by the body and its exogenous supply is optional. When cholesterol levels are above normal, it is called hypercholesterolemia.

Many forms of hypercholesterolemia, in particular the familial forms, constitute an important cardiovascular risk factor; when cholesterol levels are above normal, it is called hypercholesterolemia; they are often the primary cause of major cardiovascular events such as stroke and MI. Indeed, the excess of LDL Cholesterol can infiltrate the arterial walls and constitute atheroma plaques, the rupture of which can have serious consequences on health or even cause death.

It is therefore essential to detect dyslipidemia mainly in the subject at risk and to take charge of them quickly and effectively. Except in patients at very high risk, an approach that reconciles diet and physical activity will be preferred as a first-line treatment; this will be based on a diet low in fat and high in fiber and, must be accompanied by more or less sustained physical activity depending on the patient's age and condition. Drug treatment may be necessary. There are several classes of cholesterol lowering drugs; the most widely used are statins and fibrates.

Keywords: Cholesterol, Hypercholesterolemia, Cardiovascular risk.

Dédicace :

Je dédie Ce Travail à:

- ***A ma mère à qui je dois tout.***
- ***A mon père qui depuis toujours me pousse en avant...Merci papa***
- ***A mon mari, partenaire et, indéfectible soutien qui a tout fait pour que je reprenne mes études...Cet achèvement et autant le tien que le mien...***
- ***A mes enfants Kenzi et Dalel qui m'encouragent et me donnent envie de les rendre fiers.***
- ***A la mémoire du Dr Ahmed Djemoui...Qu'il repose en paix***

Introduction

Les maladies cardiovasculaires représentent une cause majeure de mortalité dans les pays développés. Elles sont en nette progression dans les pays en voie de développement comme l'Algérie (ANAES, 2004).

Elles sont responsables de plus d'un quart des décès dans le monde et concernent des personnes de plus en plus jeunes, puisque plus de 25٪ des personnes touchées par une maladie cardiovasculaire ont moins de 75 ans (OMS, 2006).

Lorsqu'elles ne sont pas fatales, les maladies cardiovasculaires sont souvent liées à une morbimortalité avec une incapacité prématurée pouvant avoir des répercussions très importantes aussi bien sur un plan individuel humain, que sur un plan économique (Caisses de santé). Pour exemple, dans l'Union européenne, les coûts directs et indirects des soins de santé liés aux maladies cardiovasculaires sont estimés à 192 milliards d'euros par an (Bertin *et al*, 2014).

Plusieurs facteurs peuvent induire ou compliquer des pathologies cardiovasculaires ; ceux-ci peuvent être permanents ou transitoires, modifiables (tabagisme, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, obésité et sédentarité) ou, non modifiables (âge, sexe masculin et hérédité cardiovasculaire)…

Les dyslipidémies -principalement les hypercholestérolémies- sont de loin le facteur de risque cardiovasculaire qui tient le rôle le plus important dans l'apparition de maladies cardiovasculaires.

Les patients atteints d'hypercholestérolémies sont généralement caractérisés par une augmentation des concentrations de LDL-cholestérol (ESC, 2007). Les concentrations de cholestérol sérique dépassent largement les besoins de l'organisme, l'excédant ira se déposer en amas dans les parois des artères générant un phénomène inflammatoire et obstructif qui porte le nom d'athérosclérose.

Les complications de l'athérosclérose donnent lieu à des manifestations cliniques telles que des maladies coronaires, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs, des pathologies qui posent de graves problèmes de santé.

Il est important de bien connaitre la molécule qu'est le cholestérol, ses rôles, ses taux normaux ainsi que les dommages qui peuvent découler de déséquilibres tels que les hypercholestérolémies.

Notre travail consiste en une synthèse des données bibliographiques au sujet des hypercholestérolémies et de leur traitement diététique et médicamenteux.

I. Le Cholestérol

1.1. Définition

Le cholestérol est une molécule qui fait partie de la famille des lipides complexe et, plus précisément du groupe des stéroïdes. Le cholestérol est spécifiquement retrouvé chez les animaux (Van Eck *et al,* 2000).

1.2. Historique

Le terme « Cholestérol » dérive de la combinaison entre les deux mots *Chole* qui signifie bile et *Stéréos* qui signifie *solide* en grec.

Son nom revient au fait que la molécule ait été caractérisée pour la première fois, en 1758, par le chercheur François Poulletier de La Salle sous forme de cristaux dans des calcules biliaires (Genest, 2000).

1.3. Structure du Cholestérol

1.3.1. Structure chimique

Le Cholestérol est formé d'une succession de quatre cycles hydrocarbonés ou encore noyau tétra cyclique, appelé aussi noyau Isoprène. Au niveau du carbone 17 est fixée une chaine ou queue hydrocarbonée qui est la partie hydrophobe de la molécule. A l'extrémité opposée se trouve un groupe hydroxyle (OH) fixé au niveau du carbone 3 de la molécule, ce qui constitue la partie hydrophile du cholestérol (Figure 1).

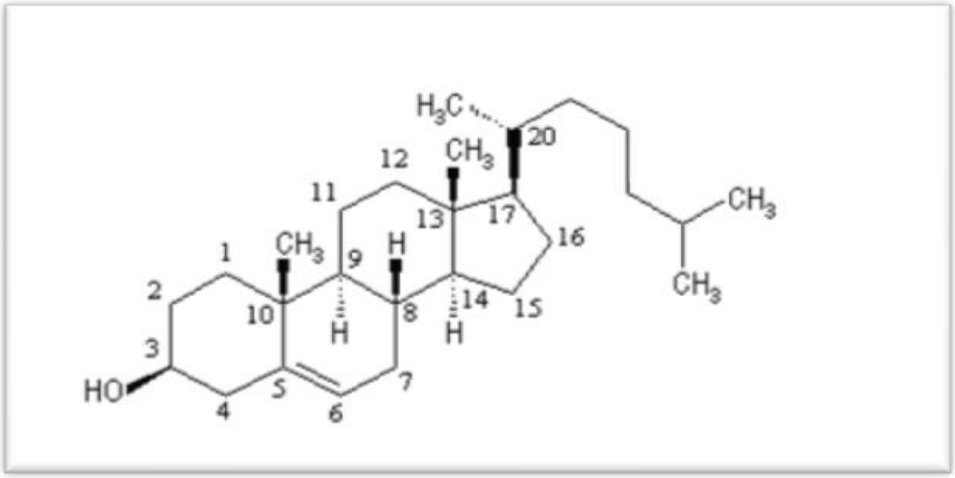


Figure 1 : Structure du cholestérol en projection plane (Frénot et Vierling, 2001).

1.3.2. Structure moléculaire

La molécule de cholestérol se compose d'un squelette de 27 carbones autours desquels sont agencées 46 atomes d'hydrogènes avec un pole hydrophile OH à son extrémité.

La représentation 3D (Figure 2) explique le comportement de la molécule aussi bien dans le flux sanguin (milieu aqueux) qu'en milieu hydrophobe.

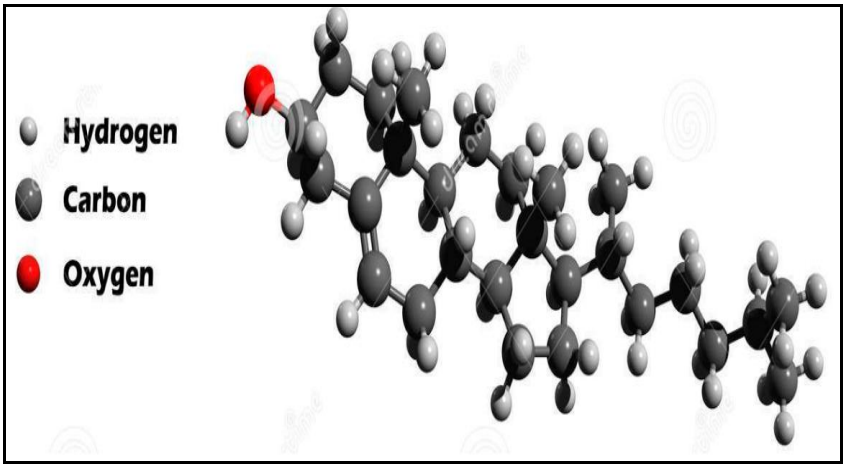


Figure 2 : Représentation 3D d'une molécule de cholestérol (Kiriakidi *et al*, 2019)

1.4. Propriétés physico-chimiques du cholestérol

Le cholestérol se caractérise par les propriétés physico-chimiques qui suivent (Charrel ; 1991) :

- Masse Molaire : 386.65 g/mole
- Température de fusion : 146 – 147°C
- Insoluble dans l'eau
- Soluble dans les solvants organiques
- Cholestérol libre : Amphipatique.
- Cholestérol estérifié : Hydrophobe.

1.5. Rôles du cholestérol

Le cholestérol assure plusieurs rôles indispensables au fonctionnement de l'organisme :

- C'est un constituant des membranes cellulaires : Le cholestérol est l'un des éléments qui constitue la membrane cellulaire, les cellules lui doivent donc leur perméabilité ;

- La production de sels biliaires : Le cholestérol participe à la formation des sels biliaires qui sont essentiels pour décomposer les aliments et en assimiler les nutriments ;

- La Synthèse de la vitamine D : Dans l'organisme, le cholestérol participe à l'élaboration de la vitamine D, qui est indispensable pour fixer correctement le calcium sur les os (Charrel *et al.*, 1991).

- Un rôle hormonal : Le cholestérol joue un rôle important au niveau hormonal puisqu'il constitue certaines hormones sexuelles comme la testostérone et surrénales comme la cortisone.

1.6. Métabolisme du cholestérol

Bien que, presque toutes les cellules de l'organisme prennent part au métabolisme des lipides à des degrés minimes, l'intestin, le foie ainsi que certains tissus périphériques y ont une implication majeure (Tableau I).

Tableau I : Les organes impliqués dans le métabolisme du cholestérol (Bertin *et al.,* 2004).

Organe	Fonction
Le Foie	Récupération du cholestérol provenant de l'intestin et des tissus périphériques.
	Synthèse endogène.
L'intestin	Absorption du cholestérol alimentaire et biliaire (Cycle entéro-hépatique).
	Synthèse endogène.
	Transmission vers le foie.
Les tissus périphériques	Récupération du cholestérol des lipoprotéines
	Utilisation pour la synthèse des composés biologiques de structure stéroïdes.
	Renvoi du cholestérol en excès vers le foie.

Le cholestérol peut provenir d'un apport extérieur (exogène), ou être synthétisé par le foie. Plus de 75% du cholestérol présent dans l'organisme provient du foie, les 25% restant viennent de l'alimentation. Les besoins de l'organisme en cholestérol sont de 1,2 g par 24h (Charrel *et al.*, 1991).

1.6.1. Le circuit exogène du cholestérol

Dans le cadre d'un régime alimentaire équilibré, l'alimentation fournit 0,2g de cholestérol à l'organisme par jour.

Ce cholestérol de source alimentaire n'est pas indispensable. Il se trouve néanmoins dans les aliments d'origine animale (viandes, produits laitiers, crustacés, poissons, œufs...).

Le tableau qui suit (Tableau II) donne des informations sur la teneur de certains aliments en cholestérol par 100 grammes du dit aliment.

Tableau II : Quelques aliments riches en cholestérol (Bertin *et al*., 2014)

Aliment	Teneur en cholestérol (mg/100g)	Aliment	Teneur en cholestérol (100mg)
Cervelle de veau	2200	Ris de veau	225
Jaune d'œuf	1560	Crème	124
Rognons de mouton ou de veau	380	Poulet	90 à 100
Rognons de porc	365	Fromage	50 à 100
Foie de porc	340	Veau	84
Foie de veau	314	Merlan	77
Foie de bœuf	265	Bœuf	67
Beure	260	Poisson	60 à 70

Le rendement de l'absorption intestinale du cholestérol est limité ; il est de l'ordre de 50% de la quantité ingérée, alors que celui des autres lipides est de 95% (Bertin *et al.*, 2014).

1.6.2. La synthèse endogène du cholestérol

Presque toutes les cellules du corps humain fabriquent du Cholestérol mais le foie est de loin l'organe responsable de la synthèse de la majeure partie du cholestérol endogène.

La synthèse endogène se fait donc comme suit :

- Le foie synthétise environ 1g de cholestérol par 24h soit, 4/5 de la synthèse totale.
- L'intestin assure 1/5ème de la synthèse journalière et, la peau participe à un degré moindre.
- La synthèse du cholestérol débute dans le cytoplasme et se poursuit dans le réticulum endoplasmique et le peroxysome.

1.6.3. Le transport du cholestérol

Le cholestérol est nécessaire au fonctionnement de toutes les cellules. Celles-ci l'utilisent soit en vue de la synthèse de leurs membranes, ou encore comme substrat lors de la synthèse des hormones stéroïdes dans les glandes endocrines ou de la vitamine D dans la peau.

Cela implique que quel que soit le lieu de synthèse du cholestérol, ou de son absorption, celui-ci devra être acheminé vers les différents tissus et /ou glandes ou il a un rôle à jouer.

Par rapport à sa structure et à ses propriétés physicochimiques notamment son hydrophobicité, le cholestérol ne peur circuler librement dans le sang. Il se lie-pour être transporté dans la circulation sanguine- à de petites protéines « apolipoprotéines » formant ainsi un complexe appelé « lipoprotéines ».

Les apolipoprotéines sont associées aux lipides par des liaisons faibles (Van der Waals, liaisons hydrogènes et liaisons hydrophobes). Elles remplissent des fonctions importantes, aussi bien structural que métabolique (Van Eck *et al*, 2001).

1.7. Les lipoprotéines

Le complexe issu de la liaison « lipides-protéines » formera une sphère permettant de concentrer un maximum de volume pour un minimum de surface. Ces sphères présentent une certaine organisation permettant la « solubilité » des lipides (Figure 3).

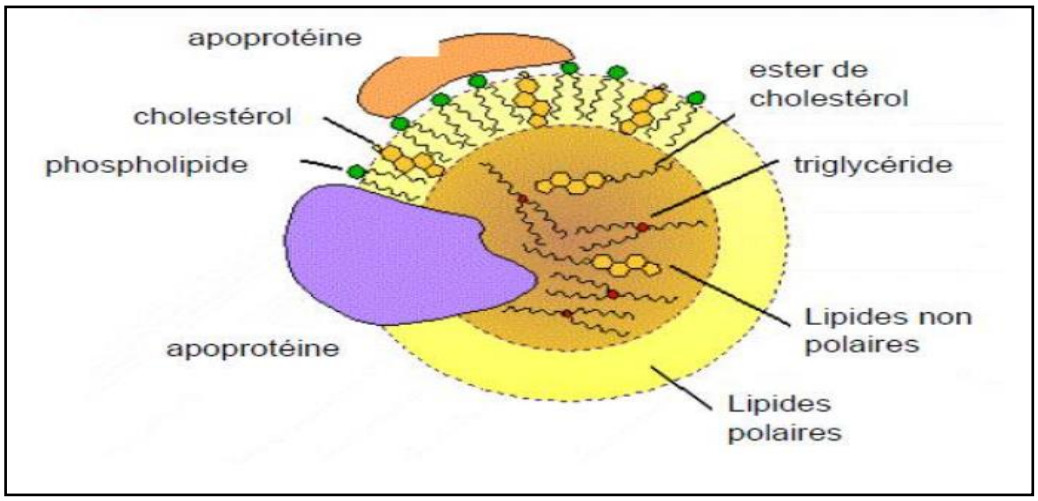


Figure 3 : Schéma illustrant la structure générale d'une lipoprotéine (Lahoual, 2002)

1.7.1. Classification des lipoprotéines selon leur densité et leur composition

Les VLDL : Lipoprotéines de très faible densité, elles sont synthétisées par le foie. Dans le sang, elles s'appauvrissent en TG en conservant leur cholestérol, se transforment ainsi en IDL puis LDL (Chapman., 1982).

Les IDL : Lipoprotéines de densité intermédiaire, synthétisées à partir des VLDL et transportent 60 à 70% du cholestérol sanguin vers les tissus. Elles sont capables de pénétrer dans la paroi artérielle jouant ainsi un rôle essentiel dans l'athérosclérose.

Les LDL : Lipoprotéine de faible densité, transportent le cholestérol (ainsi que des triglycérides et des vitamines liposolubles) de leurs lieux de sécrétion vers différentes cellules de l'organisme. Ces cellules affichent des récepteurs à leur surface pour indiquer leur besoin en cholestérol (ou autres substances).

Les HDL : Lipoprotéine de haute densité, elles captent le cholestérol et le transportent vers le foie où il est éliminé via la bile. Elles jouent un rôle de « pompes à cholestérol », elles ont un effet protecteur vis-à-vis de l'athérosclérose (Yokoyama, 1998).

Les LDL et HDL sont synthétisés en permanence. Elles ont la particularité d'être présentes de façon constante dans l'organisme. La composition des lipoprotéines notamment en Apoprotéines, permet de les différencier les unes des autres (Lahoual., 2002).

1.7.2 Métabolisme des Lipoprotéines

1.7.2.1. Métabolisme des VLDL

Dans le foie, les VLDL sont dégradés et les acides gras résultants vont être captés par les cellules adipeuses et les cellules musculaires. Libérées de leurs acides gras mais ayant toujours leur Cholestérol, les VLDL vont se transformer en lipoprotéines à densité intermédiaire ou IDL, puis s'enrichir en cholestérol pour devenir des lipoprotéines à basse densité ou, LDL (Chapman., 1982).

1.7.2.2. Métabolisme des LDL

Le LDL est capté par des récepteurs spécifiques à l'apoprotéine qui le compose. La lipoprotéine à faible densité s'associe alors à son récepteur formant un complexe pouvant pénétrer les membranes des cellules.

Une fois dans la cellule cible, le cholestérol est estérifié en cholestérol libre, l'apoprotéine est dégradée en acides aminés et le récepteur est recyclé (Eisenberg., 1980).

1.7.2.3. Métabolisme des HDL

Les HDL déchargent les artères et les tissus extra-hépatiques du cholestérol oxydé, et le ramènent vers le foie où il est dégradé. Par rapport à son rôle désassurant en LDL, on parlera alors de « bon » cholestérol, même si cela désigne un cholestérol usé et qui va être recyclé.

1.8. Destinée du cholestérol

Après sa synthèse ou son absorption, le cholestérol suit l'une des deux voies, présentée sur la figure 4, et ce en fonction de sa destinée.

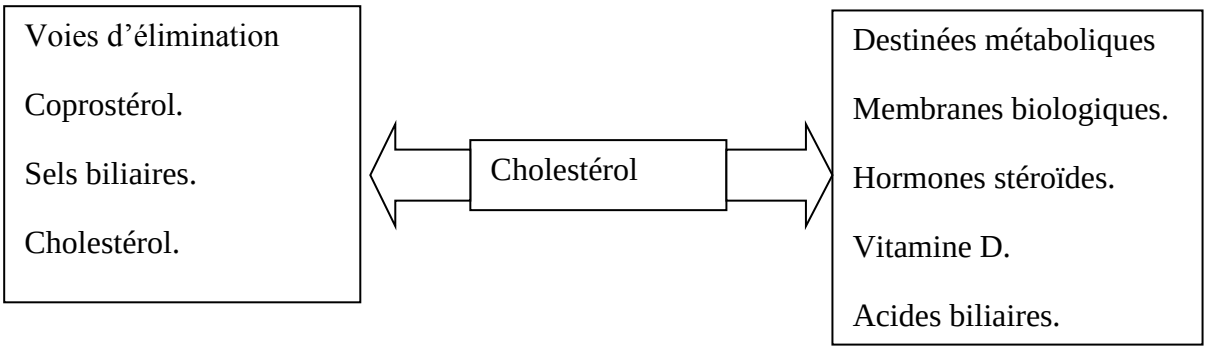


Figure 4 : Schéma illustrant le devenir du cholestérol de l'organisme.

1.9. Régulation du taux du cholestérol

Le taux du cholestérol dépend à la fois de sa synthèse, de son transport et de son catabolisme.

La synthèse est contrôlée par une enzyme qui est l'HMG-CoA réductase, enzyme-clé de la voie de synthèse du cholestérol et, son absorption digestive est dépendante des acides gras et des sels biliaires présents dans le tube digestif (Brown et Go1dstein., 1986).

Le transport du cholestérol est assuré par les lipoprotéines LDL qui le transportent dans le sang vers les cellules des tissus périphériques, mais aussi HDL qui le recaptent au niveau de ces cellules pour le rapporter au foie.

Son catabolisme est contrôlé par une enzyme ; la 7-α hydroxylase. Cette enzyme a un rôle clé de la transformation du cholestérol en acides biliaires et par là, dans le taux de réabsorption des sels biliaires (Brown et Goldstein., 1986).

Lorsque l'organisme échoue à la régulation des paramètres lipidiques, pour diverses raisons, on parlera de dyslipidémie.

II. Les dyslipidémies

2.1. Définition

La dyslipidémie est une modification pathologique primitive ou secondaire des lipides sériques, c'est un trouble métabolique et chronique caractérisé par une /des anomalies dans la répartition des lipides (anomalies du taux des lipides) dans le sang (AFSSAPS, 2007).

Les dyslipidémies peuvent être définies comme des anomalies qualitatives ou quantitatives des lipoprotéines plasmatiques, et qui représente un facteur de risque important pouvant entrainer de sérieuses complications souvent irréversibles.

2.2. La prévalence de la dyslipidémie

La dyslipidémie est souvent méconnue, elle passe inaperçue et, sa prise en charge est souvent tardive et limitée dans la majorité des cas au régime hypocalorique. Elle est souvent associée au genre féminin, à l'hypertension artérielle(HTA), au diabète et à l'obésité.

Les principales causes des dyslipidémies sont la sédentarité, le changement des habitudes de vie et de comportement alimentaire (OMS, 2006).

L'approche "STEP Wise" est un outil standardisé, élaboré et recommandé par l'OMS pour la surveillance des facteurs de risque des maladies dites « Non Transmissibles », ainsi que leur morbi-mortalité. Cette étude s'est étendue sur de nombreux pays à une même période et a été publiée en 2017.

L'approche "STEPwise" est un processus séquentiel qui comprend 3 niveaux.

- **STEP 1 :** Collecte d'informations à travers un questionnaire standardisé.

- **STEP 2** : Prise de mesures physiques.

- **STEP 3** : Examens biochimiques sur des prélèvements sanguins.

En Algérie, l'objectif principal de l'enquête était d'estimer la fréquence des principaux facteurs de risque des maladies non transmissibles sur un échantillon représentatif. L'échantillon était composé de 7450 personnes, âgées de 18 à 69 ans révolus**,** tirés au sort, au sein des ménages à travers le territoire national.

Les facteurs de risque étudiés étaient la consommation de tabac, d'alcool, la faible consommation de fruits et légumes, l'inactivité physique, le surpoids et l'obésité, la pression artérielle élevée, la glycémie élevée et les dyslipidémies.

Compte tenu de l'étendue de la superficie du territoire algérien (plus de 2 360 000 km^2), l'enquête STEPwise a été réalisée sur deux années (figure 5).

Les résultats montrent que la prévalence des hyperlipidémies en Algérie tend vers celles des pays industrialisés. La prévalence en ٪ de l'hypercholestérolémie ≥1.90mg/dl) est de 22,8% de la population.

Les femmes ainsi que les personnes de plus de 60 ans sont les plus touchées.

Figure 5: Résultats de l'étude StepWise sur la prévalence de l'hypercholestérolémie en Algérie (OMS, 2017)

La forte prévalence des dyslipidémies et leurs rôles dans l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires imposent une démarche médicale qui comprend :

• Le dépistage de la dyslipidémie.
• Sa caractérisation.
• L'évaluation du risque cardiovasculaire global.
• La détermination de l'objectif thérapeutique.
• Le traitement.
• Le suivi.

2.3. Exploration d'une anomalie lipidique

2.3.1. Intérêt

Exploration d'une anomalie lipidique (EAL) considte en l'estimation des différents composants lipidiques qui sont présents dans le sang dans le but de :

• d'évaluer les risques athérogènes (artériosclérose, maladie coronarienne) et thrombogène d'une personne ;

• d'étudier le métabolisme des graisses ;

• de dépister une hypercholestérolémie ;

• de dépister une hypertriglycéridémie.

Tout cela dans le but de prendre des mesures préventives (habitudes alimentaires, hygiène de vie) ou thérapeutiques adaptées à chaque patient.

2.3.2. Conditions du bilan lipidique

Pour établir l'existence d'une dyslipidémie, des conditions doivent êtres respectées :

- Le prélèvement doit être fait après 12 heures de jeûne à 2 reprises au minimum ;
- Eviter toute modification dans les habitudes alimentaires durant les 3 à 4 semaines avant le bilan lipidique ;
- Eviter l'alcool pendant les 3 jours précédant le prélèvement ;
- Indiquer d'éventuels traitements en cours au médecin en charge de ce prélèvement sanguin;
- En dehors d'un épisode infectieux ou inflammatoire aigu ;
- Sur tubes secs : analyses sur sérum ;

Le bilan sera répété 1 à 3 fois, à 1 mois d'intervalle.

2.3.3. Paramètres explorés

Lors d'un bilan lipidique, La recherche se portera sur les paramètres suivants :

2.3.3.1. L'aspect du sérum

L'aspect du sérum à jeun est important. Selon qu'il soit clair, opalescent ou lactescent, il donne une première indication et doit être concordant avec les tests suivants. (Figure6).

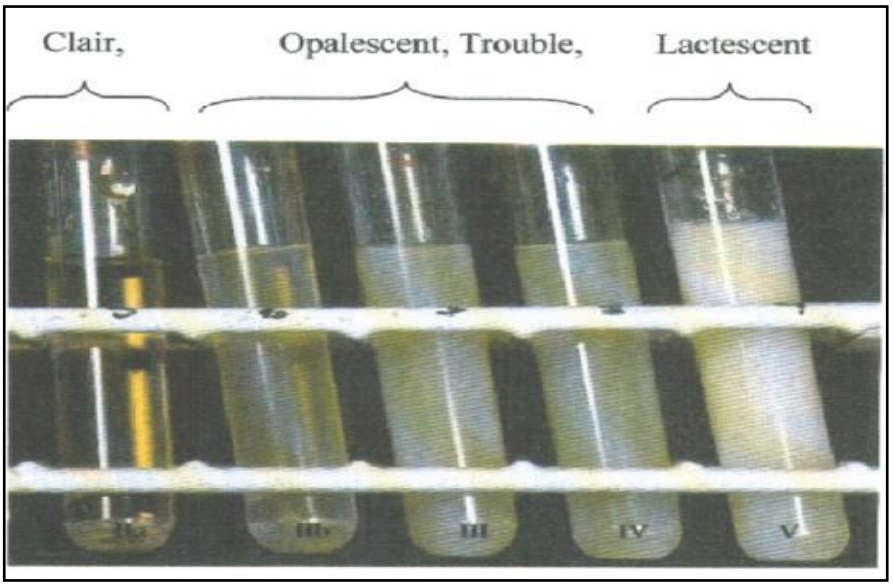


Figure 6 : Photo illustrant les différents aspects du sérum sanguin (Bessila *et al.*, 2016)

2.3.3.2. Les paramètres biochimiques

• Cholesterol total (CT)

• Triglycerides (TG)

• HDL-cholestérol

• LDL-cholestérol : Il sera calculé grâce à la formule de Friedwald, valable à condition que les triglycérides soient inferieurs à 4 g/1 :

LDLc = CT -HDLc -TG/5 (en g/1)

Les facteurs de conversion de mmol/l en g/l sont : cholestérol x 0,387 ; triglycérides x 0,875.

Tout EAL doit se faire en dehors de toute interférence avec un traitement médicamenteux ou une pathologie infectieuse aigue.

2.3.4. Présentation du tableau d'exploration des anomalies lipidiques

Selon les normes de l'Agence Française de Sécurité des Produits de Santé (AFSAPS), le bilan lipidique se présente comme suit (Figure 7):

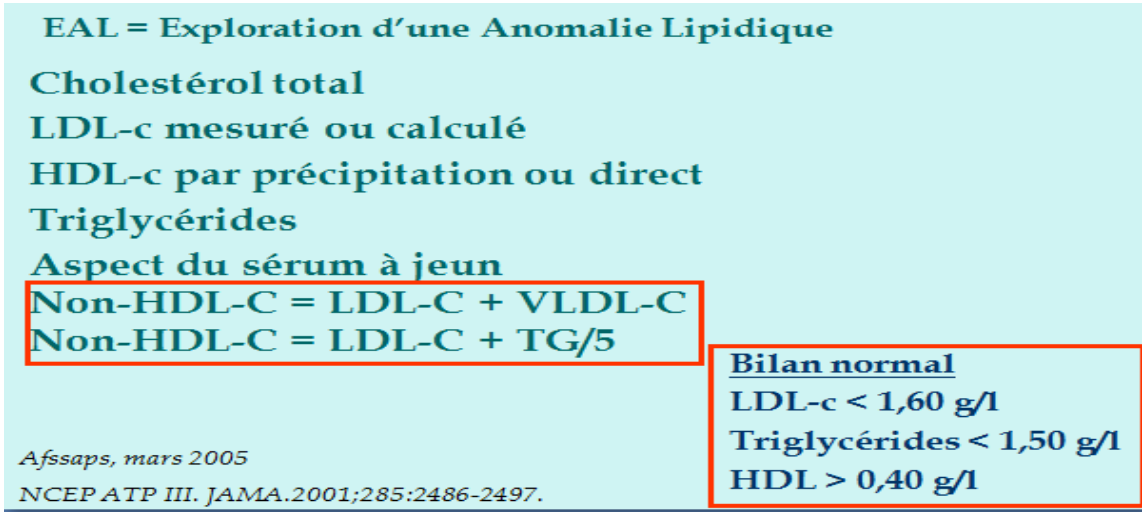


Figure 7 : Représentation du Bilan lipidique (AFSSAPS, 2005).

2.4. Les indicateurs d'hyperlipidémie

Les hyperlipidémies sont des anomalies à évolution silencieuses et insidieuses. Dans la plupart des cas, elles sont découvertes tardivement. Elles passent souvent inaperçues jusqu'au moment où leurs conséquences deviennent très lourdes (OMS, 2005).

Il arrive cependant que certaines dyslipidémies, principalement familiales génèrent des symptômes qui doivent orienter vers une EAL.

Parmi ces indicateurs :

- l'apparition d'un arc cornéen ou gérontoxon (non significatif après cinquante ans).
- xanthélasma (dépôts jaune orangé sur les paupières).
- xanthomes tendineux (tendons extenseurs de la main, tendons d'Achille).
- xanthomes plans cutanés (fesses, mains).
- xanthomes tubéreux (surtout aux coudes).

2.5. Typologie des dyslipidémies

2.5.1. Les hypocholestérolémies

Une hypolipidémie est une diminution des lipides du sang, elles sont beaucoup plus rares que les hyperlipidémies et consistent le plus souvent en une hypocholestérolémie.

Une hypocholestérolémie est caractérisée par un taux de cholestérol total dans le sang inférieur à la normale, c'est-à-dire 1,50 g/l (3,87 mmol/l).

Elle est en général secondaire à des maladies telles que certains cancers ou simplement a des problèmes de thyroïde**.**

Une hypocholestérolémie peut également être causée par :

- Des carences alimentaires : dénutrition, anorexie...
- Des troubles de l'absorption des lipides alimentaires par le tube digestif.
- Des maladies génétiques rares : maladie de Hooft, maladie de Tangier.

Les Hypolipidémies étant exceptionnelles, dans le sens usuel (et aussi médical), Le terme dyslipidémie est souvent utilisé comme synonyme d'hyperlipidémies.

2.5.2. Les Hyperlipidémies

L'hyperlipémie ou hyperlipidémie est ; le nom donné à des dysfonctionnements se traduisant par un taux élevé de graisse dans le sang (sous forme de lipoprotéines, c'est pourquoi on parle également d'hyperlipoprotéinémie).

C'est une maladie de plus en plus commune dans les pays riches et développés. Les Hyperlipidémie sont les dyslipidémies les plus fréquentes et sont en majorité des hypercholestérolémies. Elles se traduisent par une augmentation du taux de Cholestérol.

Les lipides se trouvent toujours associés avec des protéines spécifiques pour former des lipoprotéines. Les hyperlipidémies, en particulier les formes avec hypercholestérolémies, sont une cause fréquente de pathologies cardio-vasculaires et, le LDL-cholestérol représente la fraction la plus athérogène du cholestérol (Chevallier., 2009).

2.6. Classification des anomalies lipidiques

Il existe plusieurs classifications des hyperlipidémies selon les critères pris en considération.

2.6.1. Classification selon le genre d'anomalies

2.6.1.1. Anomalie qualitative

Les anomalies qualitatives, sont susceptibles de favoriser la survenue d'accidents cardiovasculaires, en raison de leur caractère thermogène.

Les principales anomalies sont :

- La présence des particules de VLDL de grande taille et riches en triglycérides.
- Une modification de la composition des LDL-C qui sont denses et de petite taille.
- Une augmentation de l'oxydation du LDL-C.
- Un enrichissement du HDL-C en triglycérides.

2.6.1.2. Anomalie quantitative

Les principales anomalies quantitatives sont l'augmentation des triglycérides plasmatiques et la diminution des LDL-C. le taux plasmatique du LDL-C est le plus souvent normal ou légèrement augmenté.

Ces anomalies sont observées lors d'intolérances au glucose et parfois chez les personnes atteintes d'obésité. Ce type de dyslipidémies se rencontre chez 50% des patients diabétiques de type 2.

2.6.2. Classification selon le l'origine de l'anomalie

Les hyperlipidemies peuvent être classées selon leur origine en hyperlipidémies primaires et hyperlipidémies secondaires, selon qu'elles soient une pathologie en soi ou qu'elles soient secondaires à d'autres troubles de la santé.

2.6.2.1. Les hyperlipidémies primaires

La classification des dyslipidémies primaires retenue par l'OMS, et qui est la plus utilisée est actuellement la classification internationale de Fredrickson de 1967. Le principe de cette classification repose sur les données de l'électrophorèse des lipides sériques.

Il existe selon cette classification six grandes classes de dyslipidémies à savoir :

- La classe I
- La classe IIa
- La classe IIb
- La classe III
- La classe IV
- La classe V

Les deux formes les plus fréquemment rencontrées sont l'Hypertriglyceridémie familiale (type VI) et l'hyperlipidémie familiale combinée (type IIb).

- **Hypercholestérolémie pure type IIa**

Ce type de dyslipidémies est très fréquent, elle représente 30% des dyslipidémies. Les hyperlipidemies de ce genre peut être :

- Non familiale et polygénique

Cest la forme la plus fréquemment rencontrée.
L'environnement ainsi quel'alimentation jouent un grand rôle dans ce déséquilibre.
Il y a elévation isolée du LDL-c
Le risque athéromateux très important

- Familiale hétérozygote

Cette anomalie concerne 1 naissance sur 500.
Il y a un déficit partiel en récepteur au LDL-c.
Très athérogène, patient exposé toute sa vie à des taux élevés de cholestérol
Risque très important de developper des complications cardiovasculaires.

- Familiale homozygote

Elle d'incidence rare ; Elle concerne 1 naissance sur 1 million.
Il y a un déficit complet en récepteur au LDL-c.
Cette nomalie a une transmission autosomique dominante.

Très grave, la mortalité cardiovasculaire est précoce.
Les personnes atteintes de cette dyslipidémie atteignent rarement l'age de 25 ans.

- **Dyslipidémie mixte llb**

Elles sont très fréquentes.
Caractérisées pat une elevation du LDLCholestérol ainsi que des Triglycerides.
Menace athéromateuse est importante .
Association fréquente à une intolérance aux sucres

- **Hypertriglycéridémie prédominante : Type IV**

Fréquente caracterisée par une elevation des triglycerides.
Souvent associée à un excés d'alcool et de sucre.
Le LDL-c est souvent normal .
Cette forme fréquente chez les patients diabétiques.

- **Hypertriglycéridémie pure : Type I**

Cette forme est très rare .
Le risque athérogène est pratiquement nul.

- **Hyperlipidémie mixte : Type III**

Forme très rare.
Elévation du LDL-c.
Elévation des TG.
Le risque athérogène est élevé.

- **Hypertriglycéridémie très rare : Type V**

Très rare.
Risque athérogéne faible

2.6.2.2. Les hyperlipidemies secondaires

Contrairement aux hyperlipidemies primaires qui sont des pathologies en soit, les hyperlipidemies secondaires sont une désorganisation resultant d'autres causes :

- la consommation élevée de glucides ;
- une élévation anormale du taux de sucre et/ou de graisse dans le sang (diabète sucré) ;
- les maladies métaboliques (obésité, syndrome métabolique) ;
- un dérèglement hormonal (Hypothyroïdie) ;
- les maladies digestives (Cholestase) ;

- dysfonctionnement du rein (Insuffisance rénale, syndrome néphrotique) ;
- dysfonctionnement du complexe hépatobiliaire (foie / bile) ;
- des causes iatrogènes : oestroprogestatifs, corticoïdes, diurétiques, bêta-bloquants, antirétroviraux ;

Le tableau III ressense les maladies ainsi que les traitements pouvant induire l plus fréquament une dyslipidémie secondaire.

Tableau III : Les principales causes de dyslipidémies secondaires (Bertin *et al.*, 2014).

Hypercholestérolémie	Hyperlipidémie mixte	Hypertriglyceridémie
Maladie sous-jacente		
-Hypothyroïdie -Choléaste -Syndrome néphrotique -VIH -Grossesse -Anorexie mentale -Déficit en hormone de croissance	-Diabète mal équilibré Insuffisance rénale chronique Syndrome néphrotique VIH Grossesse Hypercorticisme	Diabète mal équilibré Insuffisance rénale chronique Syndrome néphrotique VIH Grossesse Alcoolisme Syndrome métabolique/obésité Acromégalie Hypercorticisme
Traitement médicamenteux		
Diurétiques thiazidiques Anti-protéases Béxaroténe Immunosuppresseurs	Diurétiques thiazidiques Anti-protéases Béxaroténe Corticoïdes Rétinoïdes Immunosuppresseurs	Diurétiques thiazidiques Anti-protéases Béxaroténe Corticoïdes Rétinoïdes Immunosuppresseurs Œstrogènes Bétabloquants

2.6.3 Classification des hyperlipidémies selon leur athérogenecité

Les hyperlipidemies sont également classées selon leur atherogenecité, cest à dire selon leur propension à penetrer la structure des artères et à s'agglomerer en plaque d'atherome.

- **Non athérogènes**

Les hyperlipidemies les moins athérogenes sont celles induites par:

-Les Estrogènes

-L'Alcool.

- **Peu athérogènes**

-Hypertriglycéridémie de type IV familiale

- **Très athérogène**

-Hyperlipidémie familiale combinée (IIb).

-Dyslipidémie de type III.

-Syndrome métabolique .

-Diabète de type 2.

Les plus fréquentes et les plus athérogènes sont la IIa et la IIb.

III. Le risque cardiovasculaire

3.1. Les maladies cardiovasculaires

En Algérie, chaque année, 70000 à 75000 personnes meurent de pathologies cardiovasculaires. Ce nombre effarant est en relation directe avec les changements de mode de vie dû à «l'évolution », et le manque d'éducation sanitaire ainsi que de sensibilisation et de dépistage des facteurs de risque cardiovasculaires.

3.2. Notion de facteur de risque cardiovasculaire

Un risque est défini comme étant la probabilité d'une personne exposée à certains facteurs de développer la maladie (Carroll *et al*., 2015).

Bien que toutes les personnes ayant des anomalies biochimiques ne développent pas de maladies et/ou de complications cardiovasculaires, la corrhélation entre les dyslipidémies et l'apparition de maladies vasculaire (coronarienne, cérébrale et périphérique) est un fait établi.

Les chances de développer une maladie cardiovasculaire chez une personne atteinte de dyslipidémie sont beaucoup plus élevées qu'elles ne le sont chez une personne sans anomalies lipidiques, c'est la notion de facteur de risque.

En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié un classement des six facteurs de risque cardiovasculaire les plus importants dans les pays développés. C'est-à-dire selon leur taux d'implication directe dans la mortalité cardiovasculaire ou, leur morbimortalité.

Comme le montre le tableau IV, certaines formes de dyslipidémies peuvent être source de pathologies cardiovasculaire majeures comme les accidents vasculaires cérébraux, l'infarctus du myocarde, les artériopathies des membres inférieurs.

Tableau IV : Mortalité par facteur de risque en 2000, dans les pays développés (OMS, 2002).

Facteurs de risque	Hommes	Femmes
-Tabagisme	26,3	9,3
-Hypertension artérielle	20,6	23,9
-Hypercholestérolémie	14,5	17,6
-Surcharge pondérale	9,6	11,5
-Apport insuffisant en fruits et légumes	7,6	7,4
-Sédentarité	6,0	6,7

Les résultats sont exprimés en pourcentage du nombre total de décès en 2000 chez les hommes (n=6890 000) ou chez les femmes (n=6601 000).

3.3. Les facteurs de risque cardiovasculaires

L'étude STEP wise - précédemment citée- a révélé que les facteurs de risque cardiovasculaires étaient sous-estimés chez la population algérienne, citant à ce titre la dyslipidémie, découverte fortuitement chez 3 patients sur 4 au cours d'un examen systématique.

Elle est souvent associée au genre féminin, à l'HTA (Hyper Tension Artérielle), au diabète et, à l'obésité. Ses principales causes sont la sédentarité, le changement des habitudes de vie et de comportement alimentaire.

La connaissance des facteurs conduisant à un accroissement du risque d'accidents cardiovasculaires est donc un point essentiel et, 9 facteurs de risque seraient responsables de 90.4/100 des infarctus du myocarde (Figure 8).

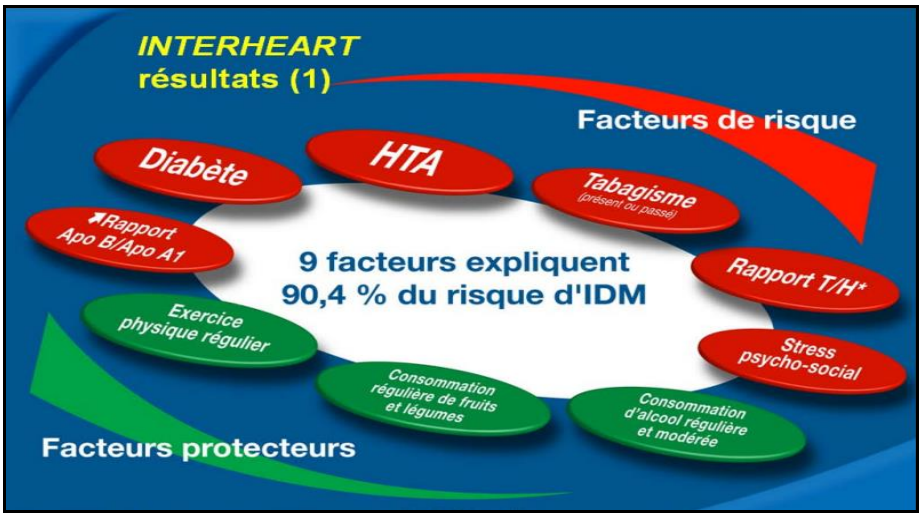


Figure 8: Les facteurs de risque les plus importants (Yusuf *et al*., 2004)

Les facteurs de risque les plus impliqués dans les événements cardiovasculaires sont :

- **Le tabagisme**

Un grand fumeur (>20 cigarettes par jour) a un risque de maladie coronaire multiplié par 3. Ce risque est d'autant plus élevé que le patient est plus jeune.

La fumée de tabac a un effet toxique direct sur l'endothélium artériel, l'oxydation des LDL et la production du NO, favorisant notamment le spasme coronaire. Le tabac est aussi un facteur thrombogène favorisant augmentant le taux de fibrinogène.

- **L'hypertension artérielle**

Malgré l'évolution des soins aussi bien sur le plan de la qualité que sur celui de la proximité, l'HTA reste méconnu chez deux patients sur trois. En Algérie, cette pathologie atteint 36% de la population adulte et, dépasse 50% chez les patients de plus 55 ans.

Une HTA est définie par une pression artérielle systolique supérieure à 140 mm Hg ou diastolique supérieure à 90 mm Hg. Ce seuil est ramené à 130/85 en cas de diabète ou d'insuffisance rénale. Il existe un lien direct et reconnu entre l'HTA et le risque cardio-vasculaire (essentiellement cérébral).

- **La dyslipidémie**

Les dyslipidémies sont dominées par l'hypercholestérolémie qui atteint en moyenne, près d'un adulte sur six et 29% de la population après 65 ans. La dyslipidémie est souvent méconnue, elle passe inaperçue et, sa prise en charge est souvent tardive et limitée dans la majorité des cas au régime hypocalorique.

Un HDL-cholestérol trop bas, c'est-à-dire inferieur à 0.35 g/l, constitue en soit un facteur de risque supplémentaire (en plus de la dyslipidémie elle-même).

- **L'obésité**

Cette maladie de santé publique touche 51% de la population adulte, soit plus d'un algérien sur deux, les études épidémiologiques comme l'étude STEPwise (précédemment citée) révèle que 40% d'hommes et 66% de femmes sont obèses ou en surpoids.

L'obésité abdominale est impliquée dans la survenue de l'insulino-résistance, favorise l'HTA, l'athérosclérose. Ils sont au centre du syndrome métabolique reconnu comme facteur de risque cardio-vasculaire majeur.

En 2005, la FID (Fédération Internationale de Diabétologie) a défini le syndrome métabolique par la présence de :

Obésité abdominale (tour de taille > à94 cm chez l'homme, 80 cm chez la femme en EUROPE), associée à au moins deux des critères suivants :

Triglycérides > à 1,5 g/l ou traitement de l'anomalie,

HDL cholestérol< à 0,4 g/l chez l'homme, < à 0,5 g/l chez la femme ou traitement de l'anomalie,

Pression artérielle> à 130/85 mm Hg,

Glycémie à jeun> à 1g ou diagnostic établi de diabète de type 2.

- **Le diabète**

Le diabète est une maladie métabolique qui touche environ 6,8% de la population. Il a été établi que ce facteur multiplie globalement le risque global par 2,5 à 3 chez l'homme.

Dans le cadre du diabète de type I ce risque paraît après 15 ans d'évolution de la maladie notamment associé à la micro-albuminurie. Dans le diabète de type II il associe très souvent avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, multipliant alors par 3 l'impact délétère de ces autres facteurs de risque.

- **La sédentarité**

La sédentarité touche plus de 40% de la population. Le temps passé devant sa télévision est unfacteur de risque d'obésité, de diabète ainsi que des nombreuses complications qu'ils peuvent genèrer.

Le fait de pratiquer ou de reprendre une activité physique modérée diminue ce risqueet améliore lepronostic cardio-vasculaire en préventionprimaire(avant une complication majeure) comme en prévention secondaire (une fois que la complication a eu lieu).

- **L'alimentation**

A court ou à long termes, une alimentation inadaptée est un facteurs de risque de plusieures maladies dont la survenue d'accident cardio-vasculaire.

Les personnes ayant fait des complications cardiovasculaires majeures ont souvent en commun une alimentation désequilibrée. La consommation excessive de sel, un régime hypercalorique, consommation excessive d'acides gras saturés, de glucides...sont souvent un dénominateur commun entre elles.

A l'inverse, le régime méditéranéen essentiellement basé sur la consommation de fruits, légumes,céréales, acides gras poly insaturés comme l'huile d'olive... s'accompagne d'une moindre morbi-mortalité.

3.4. Les marqueurs de risque

Ce sont des facteurs de gravité, mais dont l'influence statistique sur l'évolution de la maladie n'a pas été clairement démontrée :

- **Les facteurs psychosociaux et environnementaux**

Ils sont indéniables, mais difficiles àmodifier. Ils expliquent les différences d'incidence des maladies cardiovasculaires,avec un gradient Nord-Sud dans le monde et Est-Ouest en Europe. Il en est demême pour les différences selon les catégories professionnelles.

- **Le stress**

Bien que ce facteur de risque ne soit pas officiellement reconnu, la relation entre le stress et le risque coronaire est évoquée dans de nombreux travaux et relayée dans l'opinion publique.Il est dumoins admis que le stress agit sur de nombreuses mladies dont les maladies cardiovasculaires aggravation d'autresfacteurs de risque tels que l' HTA .

Les patients atteints de maladie cardiovasculaire sont plus souvent stressés,anxieux, agressifs voire dépressifs. Lapreuve de l'association et les mécanismesimpliqués sont toutefois discutés et difficiles à démontrer.

- **L'excès d'alcool**

La consommation quotidienne de plus de trois verres de vin (ouautre alcool) pour un homme et de plus de deux verres pour une femme augmentele risque cardiovasculaire.

En effet, lorsqu'elle est excessive,la consommation d'alcool s'accompagne d'une surmortalité cardiovasculaire et globale. Ce travers est susceptible d'augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral. En revanche, uneconsommation modérée d'alcool pourrait avoir un effet benefique et réduire le risque cardiovasculaire.

Bien que l'on n'ait pas prouvé son statut de facteur de risque, l'élévation de l'homocysteine est corrélée avec une recrudescence du nombred'accidents cardiovasculaires (infarctus ou AVC).

3.5. La relation entre les facteurs de risque

Les facteurs de risque cardiovasculaire surviennent rarement de façon isolée. Quand plusieurs facteurs de risque coexistent chez le même patient, le risque n'est pas additionné mais multiplié et, le risque cardiovasculaire global augmente souvent d'une façon exponentielle (Figure 9).

Par exemple, une personne atteinte d'hypertension artérielle isolée présentera un risque cardiovasculaire en moyenne multiplié par 3 par rapport à une personne ayant une tension normale.

Si la première personne atteinte d'hypertension artérielle présente également une hypercholestérolémie et qu'elle fume, le risque qu'elle développe une maladie cardiovasculaire majeure dans les 5-10 ans serait alors multiplié par 16.

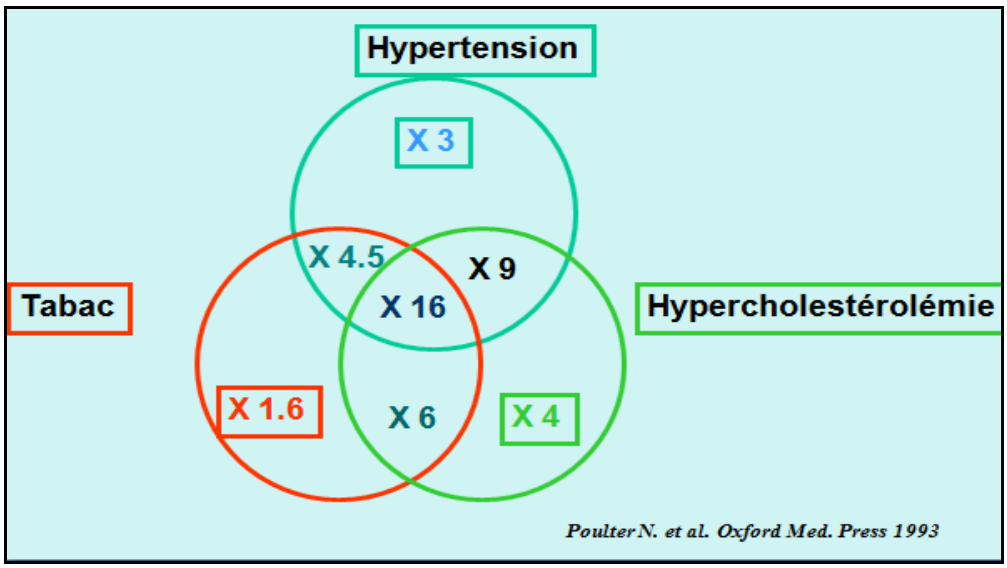


Figure 9: Relation entre les facteurs de risque cardiovasculaire (Poulter., 1993)

3.6. La gestion des facteurs de risque cardiovasculaire

Les facteurs de risque cardiovasculaire seront appréhendés différemment selon qu'ils soient modifiables ou pas. Ce critère est très important dans la gestion des facteurs de risque et permet de les scinder en deux groupes :

3.6.1. Les facteurs de risque non modifiables

Ce sont des facteurs sur lesquels une bonne hygiène de vie et/ou une approche médicamenteuse n'ont pas d'effet.

- **L'âge :** le risque cardio-vasculaire augmente avec l'âge.
- **Le sexe :** les hommes sont plus exposés aux accidents cardio-vasculaires que les femmes en période d'activité génitale.
- **Les antécédents familiaux** : la prédisposition familiale est un facteur de risque majeur, d'où la nécessité d'établir des questionnaires précis et ciblés sur les antécédents familiaux d'un patient.

Les antécédents cardiovasculaires pris en compte sont principalement les accidents cardiovasculaires précoces survenus chez le père, la mère ou parent du premier degré (avant 55 ans pour l'homme, avant 65 ans pour la femme).

La situation socioéconomique : la relation entre le pouvoir d'achat et l'accès à une alimentation saine ainsi qu'aux soins et dépistage est un fait établi.

3.6.2 . Les facteurs de risque modifiables

Il s'agit de facteurs sur lesquels le patient détient un contrôle (Yusuf et al., 2004). La plupart des facteurs de risque cardio-vasculaire (responsable de 90% des complications cardiovasculaires majeures) sont modifiables.

Contrairement aux facteurs non modifiables avec lesquels on est obligé de composer, les facteurs modifiables peuvent etre gérés de facon à neutraliser le risque qu'ils comportent, voir même étre transformés en facteurs de protéction cardiovasculaire.

3.7. La gestion des facteurs de risque cardiovasculaire modifiables

3.7.1. Gestion du tabagisme

Le bénéfice du sevrage tabagique est précoce et a un impact important ; dès la deuxième ou troisième année de sevrage, le risque coronarien ne diffère plus significativement de celui des non-fumeurs.

Le nombre de vies sauvées par l'arrêt du tabac est supérieur à celui que l'on peut espérer par correction d'une hypercholestérolémie ou d'une hypertension artérielle.

3.7.2. Gestion de la dyslipidémie

La prise en charge des dyslipidémies passe donc forcement par une estimation du risque cardiovasculaire global

Selon les recommandations de l'AFSSAPS(2000), le seuil limite recommandé de LDL cholestérol dépend de la situation du patient, et de l'importance et du nombre des autres facteurs de risque.

A chaque niveau de risque correspond donc un objectif propre en termes de LDL-cholestérol dont l'atteinte pourrait éviter une complication cardiovasculaire majeure sur deux.

3.7.3. Gestion du diabète

Le plus souvent, le patient diabétique meurt de son cœur ; c'est-à-dire qu'il meurt surtout des retentissements qu'engendrent les déséquilibres liés à cette pathologie sur son système cardiovasculaire.

L'équilibre du diabète est donc indispensable pour limiter le risque d'évolution vers une maladie coronaire ou limiter les complications à distance après infarctus du myocarde.

3.7.4. L'hypertension artérielle

L'impact des traitements visant à atteindre une valeur optimale de 12 /8 est validé, avec une baisse du risque d'accidents vasculaires cérébraux de 30 à 40 % et, une baisse du risque d'accidents coronariens de 10 à 15 %.

Ces facteurs sont très importants à connaitre non seulement pour leur prise en charge individuelle, mais surtout car le risque que comporte leur association est prédictif du risque d'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs. Leur connaissance et leur recensement représente est donc un pilier dans l'évaluation du risque cardiovasculaire ou ERCV.

IV. L'estimation du risque cardiovasculaire (ERCV)

La prise en charge des dyslipidémies passe par une estimation du risque cardiovasculaire global. Celui ci est un risque composite, puisqu'il concerne différentes pathologies selon l'organe touché. La structure de ce risque, c'est-à-dire la répartition des risques coronarien set vasculaire cérébral, évolue avec l'âge et les facteurs la composant.

Le risque cardio-vasculaire fait référence à la probabilité de survenue d'un événement cardio-vasculaire (exemple : probabilité de survenue d'un infarctus du myocarde) qui peut s'exprimer par différents indicateurs.

L'évaluation du RCV permet aussi de suivre les progrès du patient qui améliore le contrôle de ses facteurs de RCV (Grover & Lowensteyn, 2011).

La méthode de calcul se résume à allouer une cote pour chaque facteur de risque répertorié. Le pointage final confère un niveau de risque au patient (Anderson *et al*., 1991).

4.1. Les modèles d'estimation du risque cardio-vasculaire

Il existe deux méthodes pour calculer le risque cardiovasculaire global :

- La première en additionnant les principaux facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémie et diabète), chaque facteur étant considéré comme présent ou absent et étant affecté d'un poids identique.

- La seconde en ayant recours à un modèle (modèle statistique) qui utilise la valeur réelle de chaque facteur de risque cardiovasculaire.

Plusieurs modèles prédictifs de la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs existent ; ils tiennent compte de nombreux facteurs de risque. Les plus utilisés et, qui donnent des prédictions concordant avec le risque cardiovasculaire effectif sont: le modèle FRAMINGHAM et le modèle SCORE.

Les deux tests classent les patients par niveau de risque et prédisent le risque cardiovasculaire à 5 et à 10 ans.

Ces modèles utilisent une représentation "classique" sous forme de tables ayant l'avantage d'être simple et rapidement compréhensible et interprétable par le clinicien voir par la personne.

Toutefois, ces modèles souffrent la limite de ne pas tenir compte des influences environnementales, géographiques et, ethniques. Cela crée donc un biais susceptible de mener à un niveau et une stratification de risque erronés.

Il est à préciser que ces « tables de risque » conviennent aux personnes en bonne santé apparente et, ne conviennent pas aux patient ayant déjà eu un épisode cardiovasculaire majeur. Ces derniers étant d'emblée classés comme « à très haut risques ».

4.2. Le test de Framingham

Le test de Framingham est le score le plus utilisé dans le monde dans l'évaluation du risque coronarien. Il est tiré d'une étude observationnelle de cohorte réalisée aux Etats-Unis laquelle ont participé 5 345 hommes et femmes de 30 à 74 ans, suivis pendant 12 ans dans les années 1970.

Conceptuellement l'étude initiale a eu pour objectif de modéliser le risque à partir d'un ensemble de facteurs de risque.

Ce modèle est le mieux "validé" car il offre de bonnes performances ; c'est-à-dire qu'il permet une bonne discrimination du risque des patients selon qu'ils présentent ou non un évènement cardiovasculaire, et parce qu'il a été largement évalué dans de nombreuses populations.

Le modèle de Framingham permet de calculer séparément le risque coronarien et le risque à moyens termes (5 ou 10 ans) d'accident vasculaire cérébral.

4.2.1. Les paramètre du test Framingham

Le test Framingham prend en compte 7 variables indépendantes :

L'âge.

Le sexe.

La pression artérielle systolique (traitée ou non).

Le HDL-cholestérol.

Le cholestérol total.

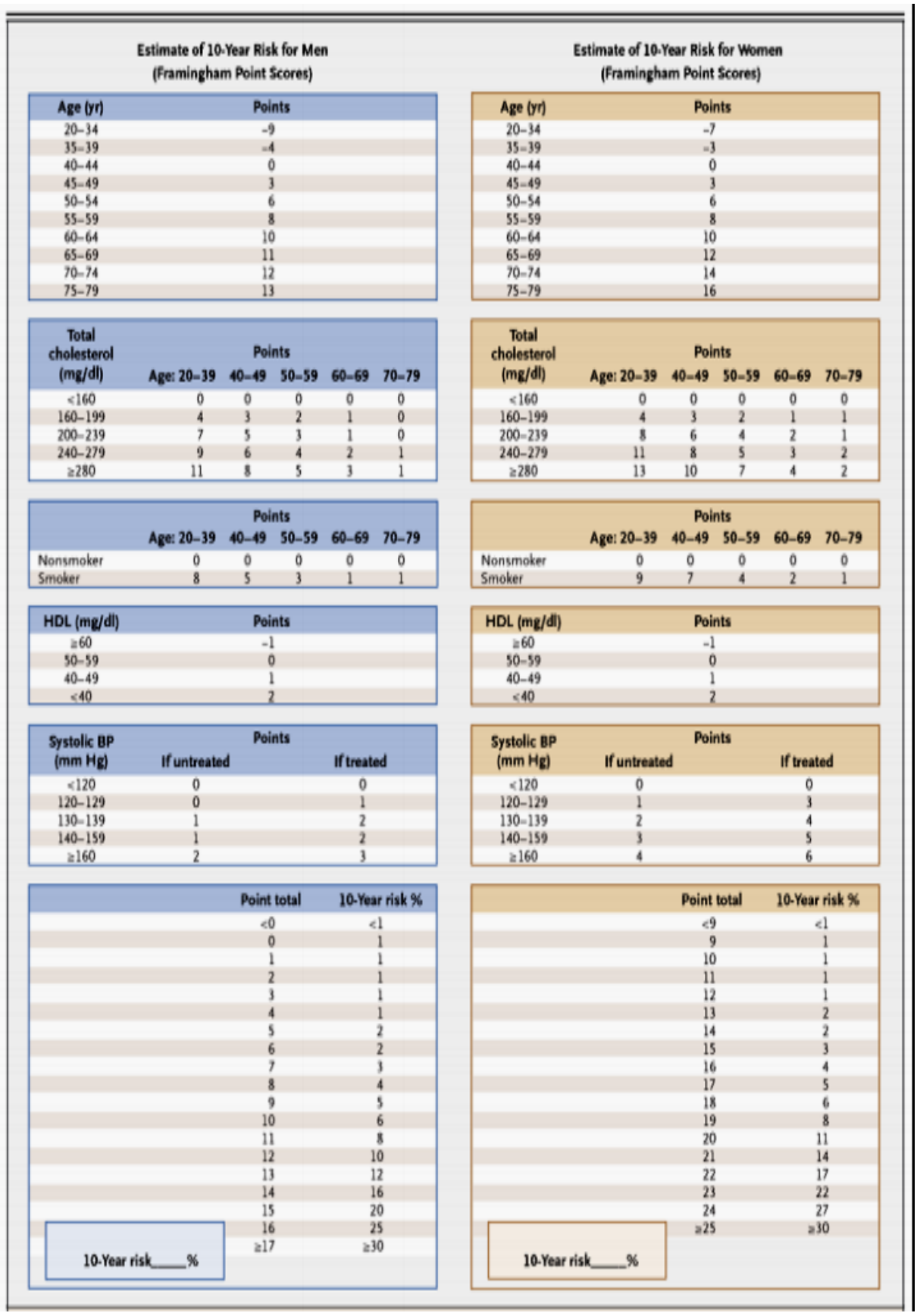
La consommation de tabac.

Le diabète.

4.2.2. La table de Framingham

- Il s'agira de renseigner les différentes sections en tenant compte des paramètres que présente le patient (Figure 10).
- Un nombre de points différents étant attribué à chaque niveau des différents Facteurs de Risque, ceux-ci devront être additionnés pour aboutir à un pourcentage.

- Interpréter le niveau de risque de survenue d'un événement majeur selon les chiffres obtenus.



Estimate of 10-Year Risk for Men (Framingham Point Scores)

Age (yr)	Points
20–34	–9
35–39	–4
40–44	0
45–49	3
50–54	6
55–59	8
60–64	10
65–69	11
70–74	12
75–79	13

Total cholesterol (mg/dl)	Points				
	Age: 20–39	40–49	50–59	60–69	70–79
<160	0	0	0	0	0
160–199	4	3	2	1	0
200–239	7	5	3	1	0
240–279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

	Points				
	Age: 20–39	40–49	50–59	60–69	70–79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	8	5	3	1	1

HDL (mg/dl)	Points
≥60	–1
50–59	0
40–49	1
<40	2

Systolic BP (mm Hg)	Points	
	If untreated	If treated
<120	0	0
120–129	0	1
130–139	1	2
140–159	1	2
≥160	2	3

	Point total	10-Year risk %
	<0	<1
	0	1
	1	1
	2	1
	3	1
	4	1
	5	2
	6	2
	7	3
	8	4
	9	5
	10	6
	11	8
	12	10
	13	12
	14	16
	15	20
	16	25
	≥17	≥30

10-Year risk_____%

Estimate of 10-Year Risk for Women (Framingham Point Scores)

Age (yr)	Points
20–34	–7
35–39	–3
40–44	0
45–49	3
50–54	6
55–59	8
60–64	10
65–69	12
70–74	14
75–79	16

Total cholesterol (mg/dl)	Points				
	Age: 20–39	40–49	50–59	60–69	70–79
<160	0	0	0	0	0
160–199	4	3	2	1	1
200–239	8	6	4	2	1
240–279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

	Points				
	Age: 20–39	40–49	50–59	60–69	70–79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	9	7	4	2	1

HDL (mg/dl)	Points
≥60	–1
50–59	0
40–49	1
<40	2

Systolic BP (mm Hg)	Points	
	If untreated	If treated
<120	0	0
120–129	1	3
130–139	2	4
140–159	3	5
≥160	4	6

	Point total	10-Year risk %
	<9	<1
	9	1
	10	1
	11	1
	12	1
	13	2
	14	2
	15	3
	16	4
	17	5
	18	6
	19	8
	20	11
	21	14
	22	17
	23	22
	24	27
	≥25	≥30

10-Year risk_____%

Figure 10: Table de Framingham(OMS, 2007).

4.3.3. L'interprétation des résultats (OMS, 2007)

Le risque cardiovasculaire à moyens termes sera stratifié en trois catégories :

-Risque Faible : un risque est considéré comme faible s'il est inférieur à 10% ;
-Risque modéré : un risque est considéré comme modéré entre 10 et 20%.
-Haut risque **:** Les sujets dont le score est supérieur à 20 %

4.4. Le model SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation)

Le modèle SCORE a été réalisé à partir d'études de cohorte provenant de 12 pays européens (Conroy et al., 2003). Cet index mesure le risque de survenue d'un événement CV fatal à10 ans (Figure 11).

Les individus éligibles pour ce test doivent être en bonne santé apparente et, d'un âge de 40 à 65 ans chez l'homme et de 50 à 65 ans chez la femme.

4.4.1 Les facteurs SCORE

L'index SCORE intègre les facteurs de risque suivants :

- Le sexe.
- L'âge.
- Le statut tabagique.
- La pression artérielle systolique.
- La cholestérolémie totale.

4.4.2 Le choix de la table SCORE

Le risque cardio-vasculaire calculé par SCORE varie selon les pays, un facteur correctif peut être appliqué au SCORE selon l'ethnie.

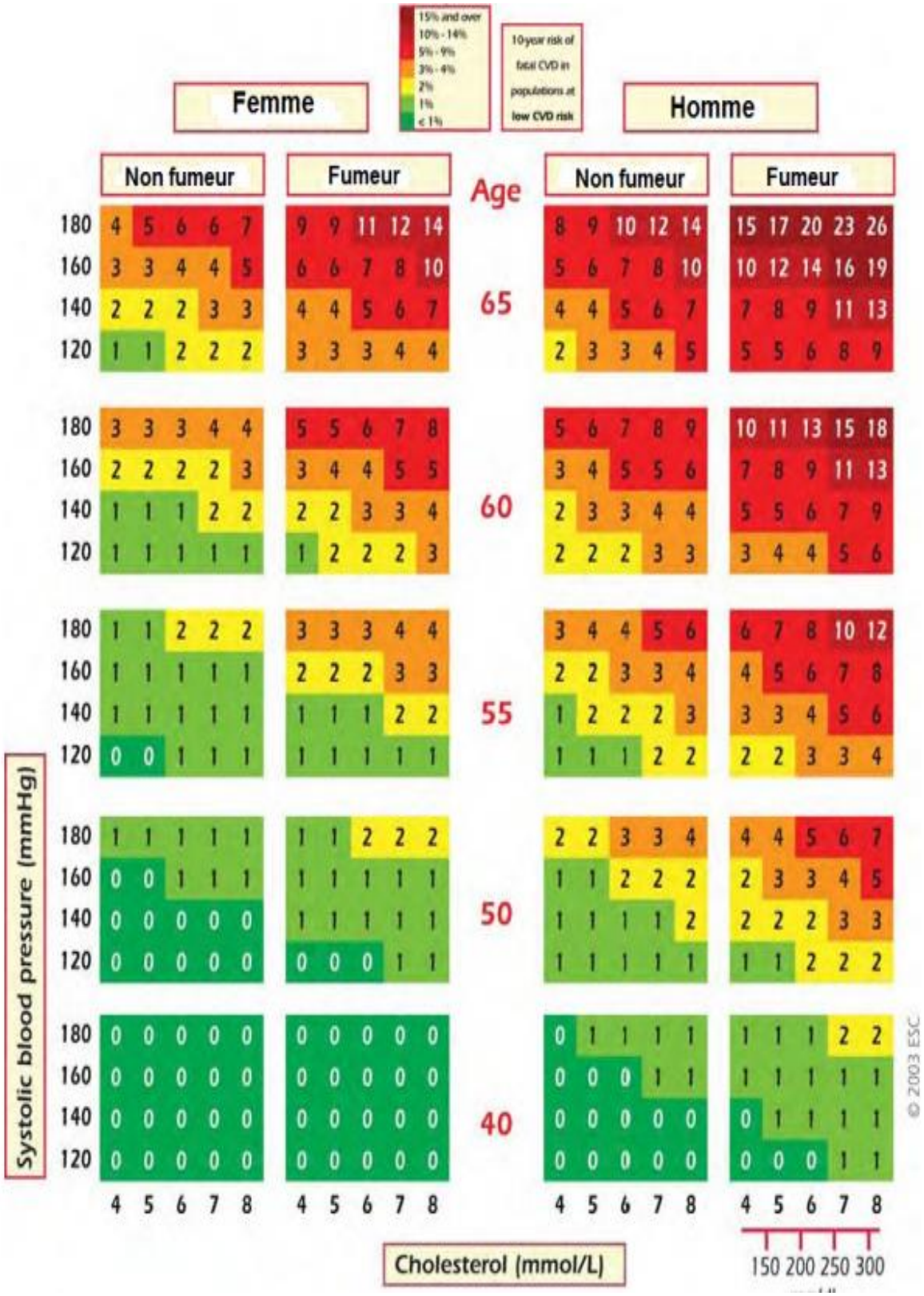


Figure 11 : Table SCORE selon l'ESC (Société Européenne de Cardiologie, 2013).

4.4.3 Stratification du risque SCORE

Les résultats du test SCORE apparaissent- en croisant les données -sous forme de couleurs interprétables comme le montre le tableau V.

Tableau V: Le risque cardiovasculaire SCORE sur dix ans (ESC/ESH, 2018).

Niveau de risque cardio-vasculaire	
Rouge foncé Très élevé	SCORE 10٪
	Insuffisance rénale chronique sévère (DFG
	Maladie CV documentée : antécédents d'IDM, de syndrome coronarien aigu, revascularisation coronaire ou artérielle ; AVC ; AIT, Anévrysme aortique et AOMI (prévention secondaire)
	Diabète avec : Une complication macro ou microvasculaire, dont une protéinurie ; Ou un facteur majeur de risque CV associé (tabagisme, hypertension artérielle ou une hypercholestérolémie)
Rouge claire Elevé	5٪ ≤SCORE≤10٪
	Insuffisance rénale modérée (DFG : 30-59ml/min/1.73m^2)
	Un facteur majeur de risque CV nettement augmenté, en particulier : Une hypercholestérolémie totale≥3.1g/l (8mmol/l) ou autre hypertension artérielle ≥ 180/110 mm Hg
	Les autres diabètes, à l'exception des individus jeunes avec un diabète de type 1 et sans autres facteurs majeurs de risque CV qui peuvent être considérés comme à risque modéré ou faible.
Jaune Modéré	1 ٪≤ SCORE ≤ 5٪
Vert Faible	SCORE ≤ 1 ٪

V. L'athérosclérose

5.1. Généralités sur l'athérosclérose

5.1.1. Etymologie de l'athérosclérose

Le mot athérosclérose vient du grec, il découle de la contraction de deux termes : athérome et sclérose. Athérome derive du mot *athere* et signifie litteralement bouillie et, sclérose vient de *Scleros* dont le sens est dur ; c'est un terme macroscopique ancien désignant la fibrose.

5.1.2. Définitions de l'athérosclérose

L'athérosclérose est un phénomène artériel inflammatoire chronique, induit et entretenu par un excès de cholestérol circulant.

L'athérosclérose se caractérise par des dépôts de cholestérol sur la paroi des artères. C'est la première cause de mortalité au niveau mondial, elle est à l'origine de la plupart des maladies cardio-vasculaires (AVC) et infarctus en tête (El Bèze, 2018).

"Association variable de remaniements de l'intima des grosses et moyennes artères consistant en une accumulation segmentaire de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modifications de la média" (OMS, 1958).

5.2. Strcture d'une artére saine

Une artère saine (Figure 12) est constituée de 3 couches :

• **L'adventice :** c'est la couche la plus externe. Elle est fine et très résistante ;
• **Le média :** c'est la couche moyenne de la paroi artérielle. Elle est épaisse et contient des fibres musculaires.
• **L'intima :** c'est la couche interne, est fine et empêche la formation de caillots.

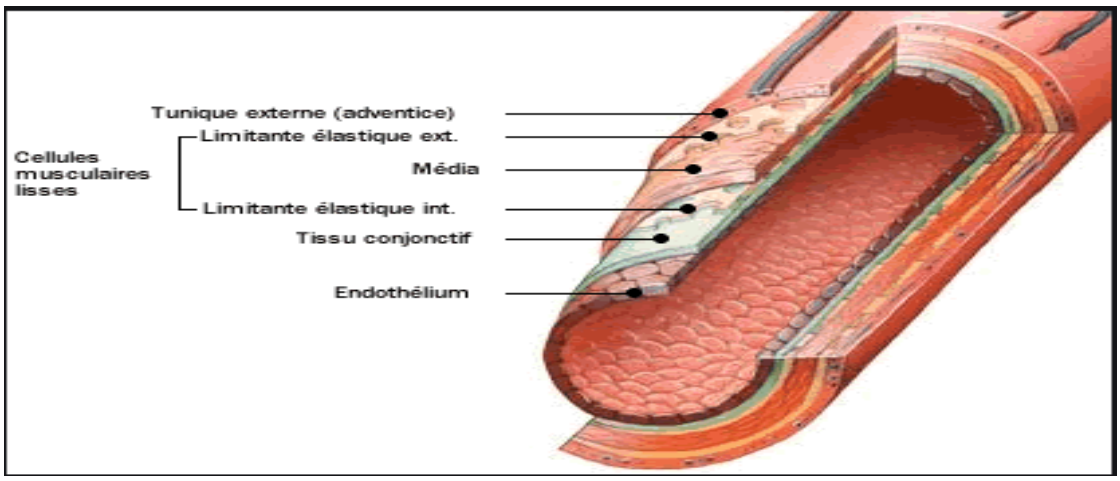


Figure12 : représentation 3D d'une artére saine (Amouroux., 2010)

5.3. Structure d'une artére touchée par l'athérosclérose

Une artère sclérosée comporte plusieurs éléments dont les plus importnts sont :

- L'epaisseur de sa paroi.

- Le diametre de sa lumière et

- Son élasticité.

La figure 13 est une représentation d'une artère abritant une plaque d'athérome. On y voit les éléments sus-cités.

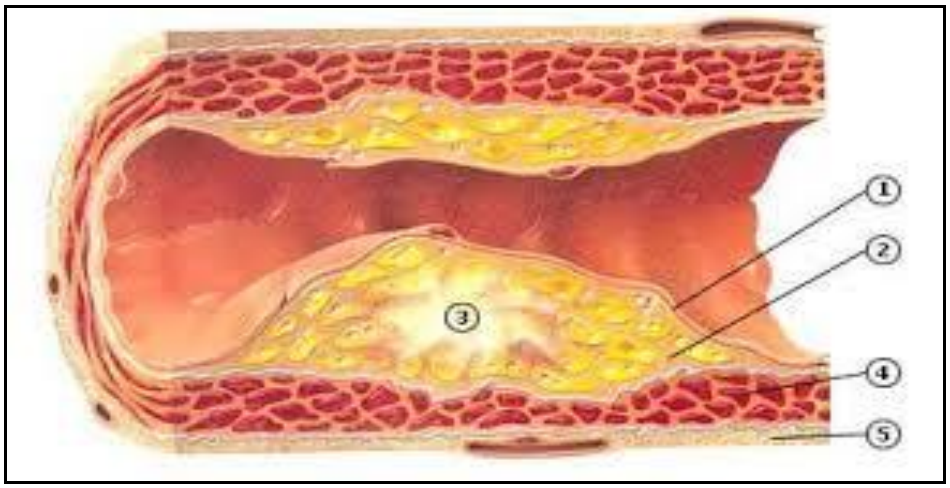


Figure 13 : Représentation d'une artére portant une plaque d'athérome (Supervielle., 2014)

1. Chape fibreuse
2. Cellules spumeuses
3. Noyau nechrotique
4. Couche Média
5. Paroi exterieure de l'artére

5.4. Compsition de la plaque

La plaque d'athérome est constituée d'un noyau nécrotique communément appelé Noyau lipidique, entouré d'une couche fibreuse dite Chape fibreuse.

Lorsqu'une plaque athéromateuse s'installe dans la paroi artérielle, il y a destruction de la lame limitante élastique interne donnant lieu à la rigidité de cette artère ou, sclérose.

5.4.1. Le noyau lipidique

Il constitue le centre de l'athérome et se compose de débris cellulaires, cristaux de cholestérol et de calcium.

5.4.2. La chape fibreuse

La chape fibreuse entoure le noyau nécrotique et est constituée de cellules musculaires lisses, cellules spumeuses, cristaux de cholestérol (figure 14).

Figure 14 : Représentation de chape fibreuse d'un athérome (Falk *et al.*, 1996)

5.5. Formation de la plaque d'athérome

5.5.1. La première étape de l'athérosclérose

La première étape de l'athérosclérose est la pénétration et l'accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL-Cholestérol) dans la paroi artérielle au niveau de l'intima.

Lors de cette infiltration lipidique il y a modification oxydative des LDL par différents mécanismes notamment enzymatiques. Ces modifications font que ces LDL ne sont plus reconnues et considérées comme des corps étrangers.

5.5.2. Recrutement des monocytes du sang

Ces cellules se transforment en macrophages et, les macrophages à leur tour se chargent en LDL oxydé et se transforment en cellules spumeuses. La dysfonction de l'endothélium causée par la présence des LDL oxydée favorise l'adhésion des monocytes circulant au niveau de la surface de l'endothélium. Ces monocytes pénètrent l'espace sous endothélial et se transforment en macrophage sous l'influence de différents facteurs.

Les macrophages vont alors jouer un rôle en entraînant une réaction inflammatoire chronique locale et la production de composés inflammatoire qui vont générer à la fois la croissance de la plaque, et sa fragilisation.

5.5.3. Formation de la plaque mature

Il s'agit de l'aboutissement à un centre athéromateux et une chape fibreuse. Les lipides extra et intracellulaire constituent le cœur lipidique de la plaque; ce noyau est isole de la lumière artérielle par une chape fibreuse constituée de cellules musculaires lisses, de collagènes et d'une matrice extracellulaire.

Les cellules musculaires lisses originaires de la média, migrent à travers la limitante élastique puis proliférant par la présence des facteurs de croissance.

La chape fibreuse est donc un facteur de stabilité de la plaque athéromateuse.

5.6. Notion de plaque stable et de plaque compliquée

Il existe deux types de plaques d'athéromes. La plaque simple et la plaque compliquée qui sont illustrées dans la figure 15.

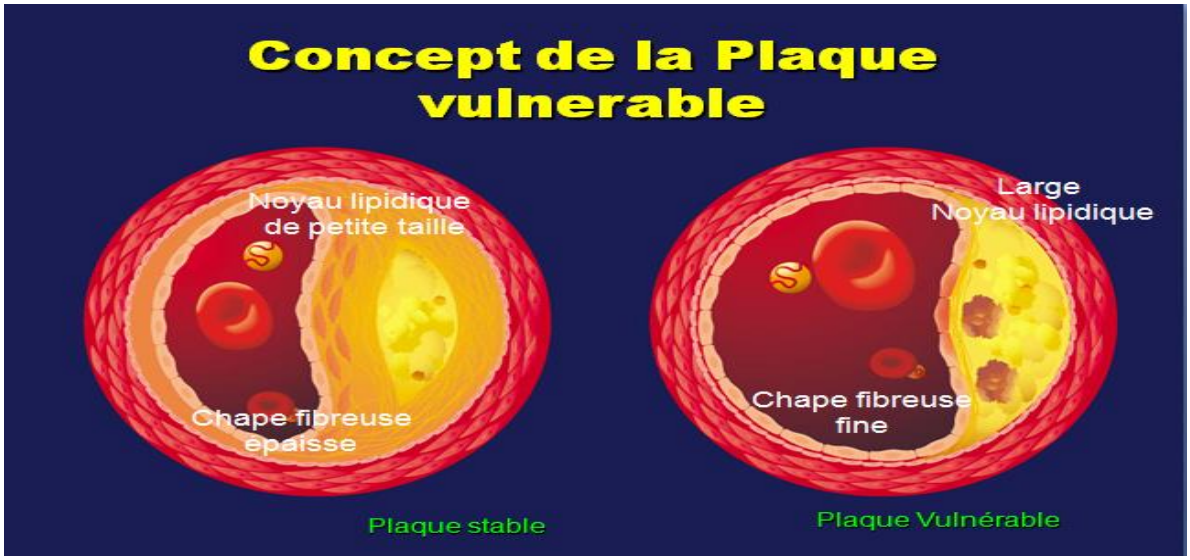


Figure 15 : Plaque athéromateuse stable et plaque compliquée (Falk et al, 1996).

5.6.1. La plaque simple

Constituée par l'accumulation dans l'Intima, la plaque simple est formée de cellules spumeuses qui forment des stries lipidiques jaunes visibles dans l'endothélium.

Les cellules spumeuses sont des cellules de type macrophage ou cellules musculaires lisses ayant migré dans l'intima et étant chargées en cholestérol.

5.6.2. La plaque vulnérable

C'est une évolution de la plaque simple, elle est caractérisée la prise de volume des noyaux lipidiques et, d'une chape fibreuse plus fine.

Cette chape sera plus susceptible de rompre à un moment ou à un autre libérant un Thrombus d'où la notion de danger.

5.7. Rupture de la plaque d'athérome

Le plus souvent, les plaques athéromateuses passent inaperçues. Certains spécialistes affirment qu'il est assez courant de porter une ou des plaque durant toute une existence sans jamais avoir de symptômes ni de complication.

Des complications peuvent, toute fois survenir avec l'âge et, sont dues à l'épaississement progressif d'une plaque et à l'obstruction du vaisseau ou à une lésion à ce niveau.

Lorsqu'une plaque se déchire à l'intérieur de l'artère, on parle de rupture de la plaque d'athérome.

Les plaquettes, de petites cellules circulant dans le sang, s'agrègent pour tenter de réparer l'artère, ce qui provoque une « thrombose », c'est-à-dire la formation d'un thrombus ou caillot sanguin. Cette formation va obstruer l'artère et ainsi empêche le sang de circuler.

5.8. La localisation des plaques d'athérome

L'athérosclérose peut toucher toutes les artères du corps, mais les conséquences sont plus apparentes lorsqu'il s'agit d'artères de gros et moyens calibres telles que :

- L'aorte et les artères des membres.
- Les carotides.
- Les artères rénales.
- Les artères coronaires.
- Les artères digestives.

Selon la localisation de l'artère et le degré de rétrécissement dû à l'athérome, les manifestations varient considérablement (Figure 16).

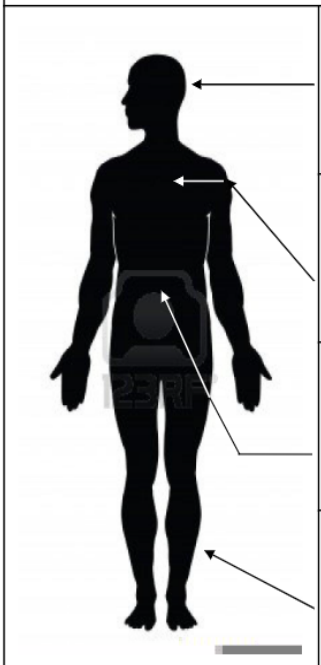
Exemples de localisation d'atteintes athéromateuses			Exemples de conséquences associées
	1	- Infarctus cérébral (AVC ischémique) - Anévrisme cérébral (AVC hémorragique)	Hémiplégie Hémorragie cérébrale, souvent fatale
	2	- Angor - Infarctus du myocarde	Douleur (rétrosternale) d'effort Arrêt cardiaque
	3	Anévrisme de l'aorte abdominale	Hémorragie interne très grave, souvent fatale
	4	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	Gangrène

Figure 16: Illustration des conséquences de l'athérosclérose, selon la localisation de la plaque

(Anonyme 1)

5.9. Relation entre dyslipidémie et plaque d'athérome

L'athérosclérose est directement en relation avec la quantité de LDL-Cholestérol plasmatique. C'est un phénomène artériel inflammatoire chronique induit et entretenu par un excès de cholestérol circulant. Des taux importants de LDL, résultent des dépôts de cholestérol sur les parois des artères.

Les récepteurs spécifiques au LDL qui se trouvent au niveau du foie et des tissus sont très sensibles ; au moindre changement biochimique touchant le LDL, comme une oxydation,

une glycation ou d'une dégradation liée à la fumée de cigarette ou à d'autres facteurs comme le sucre, les lipoprotéines transportant le cholestérol ne sont plus reconnues.

Il en résulte tout un processus menant à leur phagocytose, puis suivra la formation d'un dépôt sous forme de plaque d'athérome, ce qui pourrait accroître le risque de maladies cardiovasculaires, d'où la notion de « mauvais » cholestérol.

La dyslipidémie (Spécialement l'hypercholestérolémie) est donc un prédicateur important du risque cardio-vasculaire. La figure 17 schématise l'accumulation de LDL cholestérol dans la paroi artérielle avec le temps.

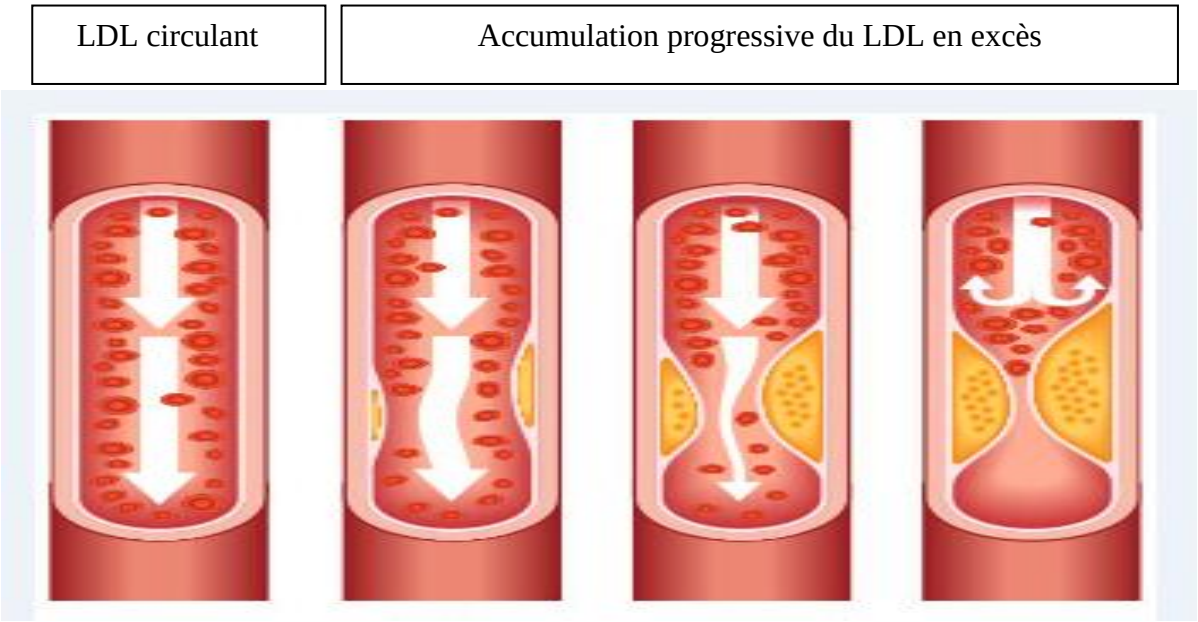


Figure 17 : Accumulation de LDL Cholestérol dans une paroi artérielle (Falk *et al*., 1999).

5.10. Prévention du risque athéromateux

La prévention de complications cardiovasculaires liées à la plaque d'athérome passe impérativement par la correction des facteurs de risque cardiovasculaire.

Il est donc question de traiter une éventuelle hypertension artérielle, d'aller vers un sevrage complet en cas de tabagisme, d'équilibrer le diabète et, en priorité de diminuer le taux des lipides sanguins.

La présence simultanée de ces quatre facteurs de risque est communément perçue comme « une association de malfaiteurs », vu que chaque facteur de risque potentialise l'effet délétère de l'autre sur la santé cardiovasculaire.

Il est important d'agir à la source et de prendre en charge chaque facteur de risque de façon individuelle, principalement la dyslipidemie dont la corréction à un effet rapide et visible sur l'incidence d'evènement athéromateux.

VI. Prise en charge de la dyslipidémie

La prise en charge de la dyslipidémie fait partie de la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire et du risque cardiovasculaire du patient.

6.1. La démarche thérapeutique

La prise en charge de la dyslipidémie passe impérativement par les étapes suivantes :

- L'identification et la confirmation de l'anomalie lipidique (avec la recherche d'antécédents familiaux de dyslipidémies) ;
- le recueil des facteurs de risque cardiovasculaire ;
- la détermination de l'état artériel à fin de se positionner sur une prévention primaire ou secondaire ;
- La détermination de l'objectif de traitement qui sera déterminé par rapport aux points précédents ;
- Les conseils (mode de vie, médicaments) ;
- Le suivi.

6.2. Notion de prévention primaire et secondaire

6.2.1. La prévention primaire

L'Organisation mondiale de la santé (OMS), définit la prévention primaire comme étant « l'ensemble des actes destinés à diminuer l'incidence d'une maladie ou d'un problème de santé, donc à réduire l'apparition des nouveaux cas dans une population saine par la diminution des causes et des facteurs de risque. ».

Le terme de protection spécifique est également utilisé pour désigner l'ensemble des mesures applicables pour bloquer les causes d'une maladie ou groupe de maladies en amont, avant son apparition et/ou celle de ses symptômes. En d'autres termes, pour prévenir la survenue de la maladie.

Le terme prévention renvoie souvent à la prévention primaire et s'appuie essentiellement sur l'éducation sanitaire, la promotion de la santé et l'information auprès de la population. Dans le cas de l'hyperlipidémie, la prévention primaire consiste en la prise en charge d'un patient à risque afin d'éviter la survenue de complications cardiovasculaires majeures.

6.2.2. La prévention secondaire

La prévention secondaire a pour but de déceler, à un stade précoce, des maladies qui n'ont pas pu être évitées par la prévention primaire.

L'OMS définit la prévention secondaire comme étant « un ensemble de mesures destinées à interrompre un processus morbide en cours pour prévenir de futures complications et séquelles, limiter les incapacités et éviter le décès ».

Elle permet de pouvoir intervenir pour ralentir ou arrêter la progression d'une maladie et, de réduire la durée et la gravité d'évolution de celle ci.

Si la prévention primaire intéresse les populations en général, la prévention secondaire vise plus particulièrement l'individu à haut risque et peut faire appel à l'intervention clinique pour éviter la progression de la pathologie.

Dans le cas des hyperlipidémies, la prévention secondaire touchera les patients ayant déjà fait un évènement cardiovasculaire majeur ou présentant un risque équivalent (très élevé).

6.3. Recommandations en matière de prise en charge

Le seuil recommandé pour envisager une prise en charge nutritionnelle et/ou médicamenteuse de la dyslipidémie dépend de la situation du patient, de l'importance et, du nombre des autres facteurs de risque.

En termes d'objectifs cibles de LDL cholestérol, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) retient deux schémas ; le schéma européen établi par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé (AFSSAPS) et, le schéma Américain établi par le National Cholestérol Education Programme (NCEP).

Les deux sociétés savantes s'accordent le plus souvent sur les seuils de LDL nécessitant l'instauration d'une thérapeutique nutritionnelle et/ou médicamenteuse.

Les recommandations du NCEP Américain sont toutes fois plus agressives sur le LDL surtout en prévention secondaire, et ont pour principe « The lower is the better ».

Pour l'AFSSAPS, l'intervention thérapeutique est régie par des niveaux ≪ cibles ≫ de LDL Cholestérol qui sont déterminés en fonction de l'état vasculaire du patient et, du nombre des facteurs de risque cardiovasculaire associes à la dyslipidémie.

6.3.1. En situation de prévention primaire

Les conseils nutritionnels seront proposés en première intention pour une période minimale de 3 mois. Il sera poursuivi même si l'objectif thérapeutique est atteint.

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 3 mois de modifications comportementales durables concernant l'alimentation et l'activité physique, une thérapeutique médicamenteuse visant à obtenir une diminution supplémentaire du LDL cholestérol doit être instaurée, en complément de ces modifications.

Avant la survenue d'une complication majeure, il est important d'envisager une intervention d'abord basée sur les règles diététiques puis, un traitement médicamenteux si les résultats insuffisants après 3 mois de régime.

En prévention primaire, les seuils de LDL-cholestérol > respectivement à 2.2 g/l, 1.6g/L et 1.2g/l lorsque il existe 0, 1 ou 2 et plus facteurs de risque cardiovasculaire associés à la dyslipidémie. (Tableau VI).

Tableau VI : Stratégie décisionnelle en fonction de LDL cible (AFSSAPS, 2014).

Groupe de risque	LDL Cible	Envisager un traitement
Risque élevé : Maladie coronarienne ou équivalent de maladie coronarienne.	<100 mg/dl	LDL ≥ 100 mg/ dl
Risque moyennement élevé : Au moins deux facteurs de risque et risque à 10 ans de 10-20٪	< 130 mg/dl	LDL ≥ 130 mg/ dl
Risque modéré : Au moins deux facteurs de risque et risque à 10 ans <10٪	<130 mg/dl	LDL ≥ 160 mg/dl
Risque faible : 0-1 Facteurs de risque	<160 mg/dl	LDL ≥ 190 mg/ dl

6.3.2. En prévention secondaire

En cas de haut risque cardio-vasculaire, en prévention secondaire ou risque équivalent, un traitement médicamenteux doit être institue d'emblée, associe aux modifications nutritionnelles et a la prise en charge des autres facteurs de risque modifiables ou corrigibles (tabagisme, surpoids, sédentarité…).

L'intervention s'impose donc dès un seuil de LDL-cholestérol >1.2g/l

Dans le cadre de la prévention secondaire certaines recommandations internationales proposent un objectif de LDL-cholestérol <1g/l.

6.4. La prise en charge nutritionnelle des dyslipidémies

Les Hyperlipidémies sont un facteur de risque majeur d'accidents cardiovasculaire. Elles doivent être appréhendées différemment selon que le patient soit pris en charge en prévention primaire c'est-à-dire avant l'incidence d'une complication cardiovasculaire, ou en prévention secondaire une fois que l'incident à eu lieu (OMS, 2007).

L'alimentation tient dans les deux cas une place importante dans la prise en charge : en prévention primaire elle est une première étape indispensable avec des points d'impact multiples et des bénéfices allant au-delà de la simple amélioration de valeurs biologiques et, en prévention secondaire elle est un complément indispensable au traitement médicamenteux (Jesus., 2013).

En dehors des formes familiales de dyslipidémies ou pour les patients avec 0 ou 1 facteur de risque cardiovasculaire associé, les modifications nutritionnelles peuvent souvent permettre, à elles seules, d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

Un traitement diététique et/ou un rééquilibrage alimentaire doit être proposé à tous les patients dont les concentrations en LDL-Cholestérol sanguin ne sont pas aux objectifs par rapport à de leur risque cardiovasculaire global.

Il doit être poursuivi aussi longtemps que possible dans le cadre d'une bonne hygiène de vie et accompagné d'activité physique.

- **En prévention primaire**

La prise en charge consistera en l'instauration d'un traitement diététique durant 3 mois avec évaluation régulière de la courbe de poids et, une Exploration des Anomalies Lipidiques à son terme.

Si au bout de 3mois de suivi du traitement diététique les objectifs en LDL cholestérol ne sont pas atteins, une prise en charge médicamenteuse est recommandée tout en maintenant le régime déjà instauré (ESC, 2013).

- **En prévention secondaire**

La prévention secondaire implique un danger plus imminent et nécessite d'associer directement un traitement diététique adéquat, un traitement médicamenteux et, une exploration approfondie des facteurs de risques associés pour déterminer ceux sur lesquels il sera passible d'agir.

La règle générale est d'obtenir des concentrations de LDLc inferieures à 1 g/l.

6.4.1. Les régimes hypocholestérolémiant

Ils se basent sur un traitement diététique adapté, visant à modifier le comportement nutritionnel, associé à la pratique d'une activité physique régulière, et qui dans de nombreux cas permet d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux.

Les modifications du régime alimentaire reposent sur 4 grandes catégories de mesures :

- **Une limitation des apports en acides gras saturés**

Elle se fera au profit des acides gras mono ou polyinsaturés. La diminution des apports en acides gras saturés, en évitant les surconsommations alimentaires, représente l'objectif principal de la prise en charge nutritionnelle des patients dyslipidémiques.

Les apports lipidiques ne doivent toutefois pas dépasser 35-40 % de la ration calorique (Lanham-Nex., 2011).

- **Une augmentation de la consommation en acides gras polyinsaturés oméga-3**

Les acides gras oméga 3, que l'on retrouve dans les huiles végétales, les poissons gras (et huiles de poisson provenant des mers froides) ont des propriétés bénéfiques hypotriglycéridémiantes. La dose recommandée par jour est de 2 g/j.

- **Augmentation de la consommation de fibres**

Les fibres et micronutriments sont naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers. L'apport de fibres telles que le son d'avoine, ou le soja à des quantités de l'ordre de 20 à 50 g/j peut améliorer le profil lipidique (Nayak *et al*., 2000).

Les fruits et légumes, sources importantes de vitamines et de fibres alimentaires, peuvent contribuer à la diminution de l'index glycémique. Cet apport doit être contrôlé dans les hypertriglycéridémies car le fructose stimule la synthèse des triglycérides.

La réduction calorique liée à la restriction lipidique doit être compensée par l'apport glucidique. Les apports totaux doivent atteindre 50 - 55 % de la ration calorique totale. Les glucides complexes seront préférés aux sucres raffinés (Bertin *et al*., 2014).

- **Limitation du cholestérol alimentaire**

Le cholestérol alimentaire joue un rôle qualitatif important. Il existe une relation entre le taux sanguin de cholestérol et la consommation alimentaire de cholestérol, chez les personnes souffrant d'hypercholestérolémie. L'apport alimentaire en cholestérol doit donc être limité aux alentours de 300 mg/j (Bertin *et al*., 20.14).

L'impact du cholestérol alimentaire est variable selon les individus et leur état physiologique ; son influence reste le plus souvent modeste pour des patients qui ne sont pas hypercholestérolémiques. Les aliments les plus riches en cholestérol sont les jaunes d'œuf, le beurre et les abats (150 à 2000 mg / 100 g).

Il est donc important pour des patients atteints d'hypercholestérolémie, de bien connaitre les apports en cholestérol des aliments afin de pouvoir choisir les moins gras, de varier les sources de matières grasses et surtout de consommer des produits en quantité adaptée.

Par exemple, il sera important de :

- Ne pas aller au de là de 10g de beurre et 30g de fromage par jour.
- Consommer des abats et des charcuteries occasionnellement.
- Limiter la consommation d'œufs à 2 œufs par semaine.
- Limiter la consommation d'alcool.

6.4.2. Contrôle du poids

Garder un poids santé, s'alimenter de façon équilibrée et avec une nourriture pauvre en graisses saturées, et bouger sont les mesures préventives des dyslipidémies.

La recherche d'un poids satisfaisant est un objectif prioritaire dans les dyslipidémies, particulièrement dans les formes mixtes et dans l'hypertriglycéridémie isolée.

Chez les patients atteints de dyslipidémie, l'IMC doit demeurer idéalement inférieur à 25 kg/m².

La perte de poids est obtenue en diminuant les apports caloriques. Cette diminution sera concentrée sur les aliments de haute densité énergétique tels que sur les lipides alimentaires et l'alcool. En parallèle à l'augmentant les dépenses énergétiques (activité physique).

L'activité physique et le contrôle du poids et du tour de taille doivent accompagner ces mesures.

6.4.3. L'activité physique

Un traitement diététique doit impérativement être accompagné d'activité physique, celle ci exerce des effets métaboliques non négligeables sur le développement de la masse musculaire et la réduction de la masse grasse, induisant :

- Une réduction de l'insulinorésistance.
- Une diminution particulière de la triglycéridémie et une augmentation du HDL.
- Une diminution de la tension artérielle au repos.
- Un allongement du périmètre de marche pour les AOMI.
- Un meilleur pronostic des complications coronariennes ischémiques.

L'activité physique potentialisant l'efficacité des mesures diététiques, sa préconisation systématiquement devient primordiale.

La prescription doit être adaptée à chaque individu et à ses capacités relatives à son âge et à ces éventuelles pathologies, en cas de très haut risque, il est prudent de vérifier auparavant l'épreuve d'effort.

Dans la mesure du possible, il est recommandé de pratiquer une activité régulière sous forme de trois séances de 30-45 minutes par semaine, nécessitant une consommation d'oxygène de 75 % de la VO2 maximale (Thomson *et al*., 2003).

Comme pour les mesures diététiques, l'adhérence sur le long terme à ce type de recommandations est soumise à de nombreux facteurs pouvant être de nature sanitaire, économique ou personnel.

Il convient néanmoins d'adapter le type ou le niveau d'activité physique aux capacités voir aux circonstances avec un maximum de souplesse, ce qui aura pour objectif d'éviter la cessation de cette activité.

L'OMS recommande 30 minutes/j d'activité d'intensité modérée, de type marche a un bon pas. L'activité physique devant être adaptée à l'état physiologique du patient et notamment à son degré de surcharge pondérale. Une perte de poids de 10 % en 6 mois est un objectif réaliste (AHA, 2003).

6.5. Traitement médicamenteux

Lorsqu'il a été bien établi qu'une élévation du cholestérol plasmatique était un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires athéromateuses, et qu'un traitement diététique n'a pas permis d'agir sur la dyslipidémie, un traitement médicamenteux s'impose. On utilise alors des agents réduisant le cholestérol plasmatique ; les Hypolipémiants.

6.5.1. Naissance des hypolipémiants

En 1954, Suite à l'intoxication d'ouvriers agricoles par un pesticide qu'ils répandaient dans les champs, le chercheur français Jean Cottet a remarqué que leurs taux de Cholestérol s'étaient effondrés.

Un de ses amis chimiste, Mr Michael Oliver a synthétisé une médicamenteuse dérivée de ce pesticide, le clofibrate et dont les tests confirmaient l'effet hypolipémiant.

La première famille de molécules médicamenteuses hypolipémiantes était ainsi lancée ; les FIBRATES.

En 1969, un chercheur Kilmer S. McCully remarque des taux élevés d'homocystéine dans le sang des sujets atteints d'affections cardiovasculaire. Il soutient que cet acide aminé - proche de la Cystine - joue un rôle dans l'athérosclérose. Le courage scientifique de cette affirmation allant à l'encontre des théories de l'époque, lui vaut de perdre son poste de la *Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital*.

En 1973, Le chercheur Japonais Akira Endō, spécialiste en biochimie et en microbiologie, fait une observation qui oriente ses recherches vers le pouvoir hypocholestérolémiant de certaines enzymes fongiques utilisées dans l'élaboration des jus de fruits ; C'est la naissance des statines. En 2008, Akira Endo reçoit le prestigieux prix Albert-Lasker pour ses travaux.

6.5.2. Les classes d'hypocholestérolémiants

Il existe actuellement six classes d'hypocholestérolémiants :

- Les statines.
- Les fibrates.
- Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol.
- Les résines.
- L'acide nicotinique.
- Les inhibiteurs de la PCSK9.

Les plus connues et utilisées à travers le monde sont les statines en premier lieu et, les Fibrates en second lieu.

6.5.3. Mécanismes d'action des Hypolipémiants

Les hypolipémiants agissent selon différents mécanismes et cibles d'action selon leur classe :

6.5.3.1. Les Statines

Les statines induisent le blocage spécifique de l'HMG CoA-réductase entraînant la diminution de synthèse du cholestérol hépatocytaire et la stimulation des récepteurs hépatiques des LDL pour produire une diminution du cholestérol circulant.

En plus des effets qu'elles induisent sur la baisse des lipides et spécifiquement sur le LDL, les statines agissent sur d'autres variables athérogènes. Ces effets pléïotropes concernent les altérations de fonction de l'endothélium, l'inflammation, la coagulation, et la stabilité de la plaque d'athérome.

Les statines sont recommandées dans les cas suivants :

- Dans les hypercholestérolémies et les dyslipidémies mixtes, lorsqu'un régime adapté est insuffisant.
- Elles permettent une stabilisation, voire une régression des lésions athéromateuses.
- Elles permettent une diminution de la récidive des cardiopathies ischémiques, et diminution des AVC.

L'efficacité des statines sur la morbimortalité coronaire est prouvée en prévention primaire (OMS, 2007).

6.5.3.2. Les fibrates

Les fibrates stimulent la lipolyse en activant des récepteurs agissant sur les facteurs de transcription intranucléaires impliqués dans la régulation du métabolisme des lipoprotéines.

Ces modulations touchent particulièrement les lipoprotéines de type VLDL et HDL. Les Fibrates ont une puissante action sur la réduction des triglycérides et une moindre action hypocholestérolémiante tout en augmentant le HDL-C.

Les fibrates sont indiquées pour traiter les élévations majeures de triglycérides (Dépassant 4 g/L et LDL-C normal).

Les fibrates ont également une action hypocholestérolémiante mais dans une moindre mesure que les statines. Elles trouvent leur indication dans les hypertriglycéridémies pures, ou dans les dyslipidémies mixtes (Triglycerides + LDL Cholestérol), surtout si le HDL est bas.

6.5.3.3. Les inhibiteurs de l'absorption

Ils inhibent spécifiquement l'absorption intestinale du cholestérol et de certains phytostérols (Equivalent du Cholestérol chez les végétaux), en inhibant leur transporteur, sans modifier l'absorption des vitamines liposolubles, de triglycérides ou d'acides biliaires. Ils ont un effet direct sur la diminution du cholestérol total et le LDL-cholestérol.

L'Ezetimibe est un inhibiteur sélectif de l'absorption intestinale de cholestérol et de phytostérols qui cible le transporteur des stérols. Il diminue ainsi l'apport de cholestérol intestinal au foie sans affecter l'absorption des acides gras, des triglycérides, des vitamines liposolubles, ou des acides biliaires.

L'Ezetimibe est indiqué dans les hypercholestérolémies primaires (familiales hétérozygotes ou non familiales) en association avec une statine, lorsque celle-ci ne suffit pas, ou en monothérapie lorsque la statine est mal tolérée.

6.5.3.4. Les Résines

La Colestyramine est une résine basique synthétique possédant une forte affinité pour les sels biliaires. Elle augmente l'élimination fécale des acides biliaires en les séquestrant et, en réduisent de ce fait leur circulation entéro-hépatique.

Les concentrations plasmatiques du cholestérol total et du LDL-cholestérol, qui sont des précurseurs des acides biliaires, sont donc diminuées.

Les résines sont indiquées dans les hypercholestérolémies essentielles ou primaires, en deuxième intention, du fait de ses effets indésirables digestifs et de la bonne efficacité des statines.

Dans les hypercholestérolémies pures, l'association Colestyramine-statine a démontré un effet synergique en renforçant la déplétion intracellulaire hépatique de cholestérol.

6.5.3.5. L'acide nicotinique

L'acide nicotinique est une vitamine hydrosoluble du complexe B. L'acide nicotinique inhibe la libération des acides gras à partir du tissu adipeux, ce qui entraîne une diminution de l'apport d'acides gras libres au niveau du foie et donne au final une diminution de la production de LDL cholestérol.

L'acide nicotinique a pour principal effet d'augmente les HDL, tout en diminuant les VLDL et LDL.

L'Acide nicotinique est indiqué pour :

- Le traitement des dyslipidémies, en particulier chez les patients atteints d'une dyslipidémie mixte avec des taux élevés de LDL-cholestérol, de triglycérides et de faibles taux de HDL-cholestérol.
- Les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, il peut être utilisé chez ces patients en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) lorsque l'effet des statines en monothérapie n'est pas suffisant.
- Peut être utilisé en monothérapie chez les patients présentant une intolérance aux Statines.

6.5.3.6. Les Inhibiteurs de la PCSK9

La PCSK9 est une protéine convertase de la famille subtilisine des protéases à sérine, elle est très exprimée dans le foie et sécrétée dans le plasma. Elle se lie au complexe LDL-C /LDL-Récepteur et le récepteur est détruit au lieu d'être normalement recyclé puis de réapparaître sur la membrane hépatique.

Ces inhibiteurs ou anticorps de la PCSK9, se fixent à elle dans le plasma, empêchant de cette manière sa liaison avec le complexe LDL-C / LDL-Récepteur et favorisant ainsi l'expression normale du LDL-Récepteur sur la membrane hépatocytaire.

L'inhibition de la PCSK9 représente un nouveau mode d'action dans le traitement des hyperlipidémies. A ce jour, aucun effet indésirable grave au cours du traitement avec les inhibiteurs de PCSK9 n'a été observé. Cependant, il manque encore des études à long terme sur plusieurs années.

Les inhibiteurs de la PCSK9 sont indiqués pour :

- Une hypercholestérolémie familiale, quand les valeurs cibles n'ont pas été atteintes avec les agents hypolipémiants classiques.
- Les patients atteints d'intolérance aux statines.

Conclusion

Bien que souvent silencieuses, les hypercholestérolémies sont des pathologies à évolution insidieuse et, dont les manifestations souvent tardives ont des effets dévastateurs sur la santé.

En effet, une élévation chronique de la cholestérolémie peut induire la formation de plaques d'athéromes et favoriser de ce fait la survenue de maladies cardiovasculaires sérieuses avec des conséquences irréversibles telles que les AVC, IDM...

A partir de l'âge de 40 ans, il est important d'évaluer sa santé cardiovasculaire de manière spontanée et régulière au rythme d'une fois par année, principalement lorsque l'individu est porteur de facteurs de risque cardiovasculaires.

La détermination du niveau de risque cardiovasculaire permet de prendre en charge des facteurs de risque de façon efficace, d'agir sur les paramètres modifiables comme l'hypercholestérolémie et, d'aller au besoin vers une thérapeutique médicamenteuse.

Maintenir et/ou retrouver une cholestérolémie équilibrée est en relation directe avec l'avenir cardiovasculaire d'un individu et, la baisse des taux de cholestérol même minime peut avoir des bénéfices certains allant à éviter la survenue de complications cardiovasculaires majeures voir à sauver la vie.

Dans tous les cas, une bonne santé cardiovasculaire passe impérativement par l'adoption de bonnes habitudes de vie associant une nutrition équilibrée-adaptée à l'âge, la santé et le rythme de vie-à une activité physique régulière.

References Bibliographies

1. Adlan M. A, Bondugulapati L. N, Premawardhana L. D. (2010). Glucose intolerance and diabetes mellitus in endocrine disorders - two case reports and a review. *Curr Diabetes Rev*; 6(5):266- 73.

2. AFSSAPS. (2005). Agence Française de Sécurité Sanitaire.

3. AFSSAPS. (2014). Agence Française de sécurité Sanitaire

4. Allahverdian, S., and Francis, G.A. (2010). Cholesterol homeostasis and high-density lipoprotein formation in arterial smooth muscle cells. *Trends Cardiovasc. Med*. 20, 96–102.

5. Amoutroux, J. (2010). Grand Atlas du corps humain. Larousse. Paris. France.

7. ANAES. (2004). Agence nationale de l'accréditation et de l'évaluation.

8. Anderson, K. M., Odell, P. M., Wilson, P. W., & Kannel, W. B. (1991). Cardiovascular disease risk profiles. *Am J Cardiol*, 121, 293-298.

9. Assmann, G., Schulte, H., von Eckardstein, A. (1996). Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol*; 77: 1179-84.

10 . Aubry, M. C., Riehle, D. L., Edwards, W. D., Maradit-Kremers, H., Roger, V. L., Sebo, T. J., and Gabriel, S. E. (2004). B-Lymphocytes in plaque and adventitia of coronary arteries in two patients with rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: preliminary observations. *Cardiovasc. Path*. 13, 233–236.

11. Bessila, K., Chabane, C. (2016). Étude de la prévalence des dyslipidémies chez les jeunes adultes dans la wilaya de Constantine. Master en Sciences Biologiques. Spécialité: Analyse Protéomique et Santé. Université des Frères Mentouri, Constantine. Algérie.

12. Bertin, E., Boirie, Y., Schneider, S. (2014). Nutrition. Collège des Enseignants de Nutrition., Elsevier Masson SAS ; Paris ; France.

13. Brooker C. (2000). Le corps humain: Étude, structure et fonction. Ed. Deboek ans Larcier, 2ème Ed. Bruxelle, Belgique.

14. Bruckert, E., Thomas, D. (1997). Les Hypercholesterolemies Guide Pratique. Ed John Libbey Eurotext, Paris. France.

15. Cardenas, J. (2013). Les hypertriglycéridémies : 10 questions pratiques. *Méd Clin. endo & dia* ; 62, 45- 50.

16. Carroll, G., Couturier, L., & St-Pierre, I. (2015). Pratiques en Santé communautaire. Les Éditions de la Chenelière. 2e Ed. Montréal. Canada.

17. Champe, P. C., **Richard, A., Harvey**, **D., Ferrier, R.(2005).** Lippincott's illustration reviews. *Bioch third edition*, 171-217.

18. Chaplin, M. (2004). Water Structure and Behavior. London South Bank University. London, Angleterre.

19. Charrel, M. (1991). Sémiologie Biochimique. Ed Marketing. Ellipse. Paris. France.

20. Chevallier L. (2009). Les lipides. Nutrition principes et conseils. 3eme Ed. Paris. France.

21. Conroy, R. M., Pyorala, K., Fitzgerald, A. P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., De Bacquer, D., Graham, LM. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 24(11), 987-1003.

22. Cugnet-Anceau, C., Moret, M., Moulin, P. (2012). Conduite à tenir devant une hypertriglycéridémie. *Rev du Praticien*, 61.

23. Drechsler, M., Megens, R.T.A., Van Zandvoort, M., Weber, C., and Soehnlein, O. (2010). Hyperlipidemia triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis. *Circl*, 122, 1837–1845.

24. ESC. European Society of Cardiology.

25. El Béze, Y. (2018). 5minutes avant l'infarctus. Ed Marabout.Paris.France.

26. Falk, E. (1999). Stable versus unstable atherosclerosis: clinical aspects. *Am Heart.J*, 138, 421-425.

27. Frisdal, E., Lesnik, P., Olivier, M., Robillard, P., Chapman, M.J., Huby, T., Guerin, M., and Le Goff, W. (2011). Interleukin-6 protects human macrophages from cellular cholesterol accumulation and attenuates the proinflammatory response. *J. Biol. Chem*. 286, 30926–30936.

28. Emmerich, J., Bruneval, P. (2000). L'athérosclérose. Ed John Libbey Eurotext. Paris. France.

29. European Society of Cardiology . Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Eur Heart J 1997; 18: 1231-48. **Mettez "Anonyme (1997)"**

30. Girard, S., Bruckert, E., Turpin, G. (1998). Prévention des maladies artérielles périphériques par le traitement des dyslipidémies. *Angl*. 50, 57-64.

31. Goldberg, I. J., (1996). Lipoprotein lipase and lipolysis: Central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J. Lipid Res*. 37, 693–707.

32. Goldstein, J. L., and Brown, M. S. (1977). The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Ann Rev of Bioch*. 46, 897–930.

33. Grover, S. A., Lowensteyn, A. (2011). The challenges and benefits of cardiovascular risk assessment in clinical practice. *Cana. J. Cardio, 27(4)*, 481-487.

34. Hennen G. (2001). Endocrinologie, Sciences médicales série Claude Bernard ; De Boeck Université ; Bruxelles ; Belgique.

35. Hannuksela, M.L., Brousseau, M.E., Meyn, S.M., Nazih, H., Bader, G., Shamburek, R.D., Alaupovic, P., and Brewer, H.B. (2002). In vivo metabolism of apolipoprotein E within the HDL subpopulations LpE, LpE:A-I, LpE:AII and LpE:A-I:A-II. *Atherosclerosis* 165, 205–220.

36. Kannel, W. B., McGee, DL. (1979). Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*, 59, 8-13.

37. Khera, A.V., Cuchel, M., de la Llera-Moya, M., Rodrigues, A., Burke, M.F., Jafri, K., French, B.C., Phillips, J.A.,Mucksavage, M.L., Wilensky, R.L., et al. (2011). Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N. Engl J of Med*. 364, 127–135.

38. Kockx, M., Rye, K.-A., Gaus, K., Quinn, C.M., Wright, J., Sloane, T., Sviridov, D., Fu, Y., Sullivan, D., Burnett, J.R., et al. (2004). Apolipoprotein A-I-stimulated apolipoprotein E secretion from human macrophages is independent of cholesterol efflux. *J. Biol. Chem*. 279, 25966–25977.

39. Kyriakides, Z.S., Psychari, S., Iliodromitis, E.K., Kolettis, T.M., Sbarouni, E., Kremastinos, D.T. (2002). Hyperlipidemia prevents the expected reduction of myocardial ischemia on repeated balloon inflations during angioplasty ; 121, 1211-5.

40. Lagrost, L., Masson, D., Chapman, J. (2003). Lipoprotéines et Métabolisme Lipidique. Ed Masson., Paris. France

41. Lahoual, F.Z. (2002). Biochimie : Métabolisme des Lipoprotéines. Faculté de médecine, Université Abdelhamid Ibn Badis, Mostaganem. Algérie.

42. Le Guezennec, X., Brichkina, A., Huang, Y.-F., Kostromina, E., Han, W., and Bulavin, D.V. (2012). Wip1- dependent regulation of autophagy, obesity, and atherosclerosis. *Cell Metabolism*. 16, 68–80.

43. Lanham-New, S. A., MacDonald, I. A., Roche, H. M. (2011). Nutrition and Metabolism. *Willey Blackwell*., west Sussex. UK.

44. Maxfield, F.R., and Tabas, I. (2005). Role of cholesterol and lipid organization in disease. *Nat,* 438, 612–621.

45. Moussard Christian. (2020). Biochimie et Biologie Moléculaire., De Boeck supérieur. 2ème Ed. Paris. France.

46. Muntoni, S., Atzori, L., Mereu, R., Satta, G., Macis, M. D., Congia, M., Tedde, A and, Desogus, A. (2009). Serum lipoproteins and cancer. *Nutri, Met and Cv Dis* 19(3), 218-225.

47. NCEP. (2001). National Cholestérol Education program.

48. OMS. Organisation Mondiale de la Santé.

49. Ouimet, M., Marcel, Y.L. (2012). Regulation of lipid droplet cholesterol efflux from macrophage foam cells. *Arteriosclerosis, Thromb & Vasc. Biol. J*. 32, 575–581.

50. Prasad, S.K. (2010). Biochemistry of Lipids. Discovery Publishing House; New Delhi, DEL, India.

51. Perlemuter L., Perlemuter G. (2013). Guide de thérapeutique, 7ème Ed. Elseivier Masson. Paris. France.

52. Poulter, N., Sever, Peter., Thorn, S. (1993). Coronary Heart Disease Epidemiology: From Etiology to Public Health. Oxford Med press., Radcliffe Medical Press ; Oxford, 351.

53. Rosenhouse-Dantsker, A., Bukiya, A. N. (2019). Direct Mechanisms in Cholesterol Modulation of Protein Function. Springer Nature Swizland AG.

54. Superville, A. (2014). Nouvelles Voies De Régulation Contrôlant L'homéostasie Lipidique Et L'inflammation Dans Le Macrophage Humain Au Cours De L'athérosclerose., Thèse De Doctorat en Physiopathologie Et Thérapeutique. Université Pierre Et Marie Curie. Paris. France.

55. Tapsell, L. C. (2004). Diet and metabolic syndrome: where does resistant starch fit in J Assoc. Anal. Chem. Int, 87(3), 756–760.

56. Thompson; D., Buchner, D., Pina, L.I., Balady, G.J., Williams, M.A., Marcus, B.H., Berra, K., Blair, S.N., Yancey, K., Wenger, N.K. (2003). L'exercice de l'activité physique dans la prevention des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques. *Circulation.,* 107 :3109-3116.

57. Van Eck, M., Van Dijk, M.W., Herijgers, N., Hofker, M.H., Groot, P.H., Van Berkel, T.J. (2001). Essential roles for the hepatic LDL in macrophage apolipoprotein E.induced reduction in serum cholesterol levels and atherosclerosis. Atheroscler.,154: (1).103-12.

58. Vance J.E., Vance D. (2008). Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes. 5th ed. Elsevier. Amsterdam. Netherlands.

69. Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S. Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P., Varigos J., Lisheng L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet;* 364, 937-52.

Webliographie

Anonyme1: http://www.chups.jussieu.fr

http://www.astrazeneca.com

https://slideplayer.fr/slide/1289578/docplayer.fr/12231495-Dm-l-atherosclerose.html

http://www.Jmol.org

http://www.ipubli.inserm.fr

http://www.mdcalc.com/framingham-coronary-heart-disease-risk-score-si-units/.

https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/metabolisme/hypercholesterolemie/)

http://www.oms.org

http://www.sos-vaisseaux.com

www.pfizer.com

www.Pharmacomedical.org