

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**ETUDE ANALYTIQUE DE L'EFFET DE
L'ATORVASTATINE SUR DES DYSLEPIDEMIQES
SUR LA POPULATION DE TLEMCEM**

Présenté par :

**BOUCHAOUR ABDELKHALIQ
HAMOUM NADJIB**

Soutenu le 19 juin 2013

Le Jury

Président :

D^r Gharbi M, maître assistance en pharmacologie à l'université de Tlemcen

Membres :

D^r Abouedjal.N, maître assistante en toxicologie à l'université de Tlemcen

D^r Hamzaoui.N, maître assistante en biophysique à l'université de Tlemcen

D^r Rahmoun.L, maître assistante en biophysique à l'université de Tlemcen

Encadreur :

D^r Benallal.B, maître assistante en biophysique à l'université de Tlemcen

Remerciements

Avant tout, on remercie Dieu le tout puissant de nous avoir aidé à réaliser ce travail.

*Nos remerciements sincères et respectueux Monsieur le Professeur Benyoucef
Chef de service de biochimie*

*Nous sommes reconnaissants de nous avoir accueillis au sein de votre service tout en nous
laissant une grande liberté de manoeuvre quant au déroulement et à l'organisation de notre
propre démarche scientifique.*

*On adresse nos sincères remerciements à notre encadreur **D^r benallal.B,**
maître assistante en biophysique à la faculté de médecine, université de Tlemcen
pour son aide fructueuse, de nous avoir orienté, encouragé,
conseillé et soutenu pendant toute la durée de ce travail.*

*On adresse nos plus vifs remerciements à **D^r gherbi M.,** maître assistante en
pharmacologie, université de Tlemcen, qui nous a fait l'honneur de présider
le jury de notre soutenance et grâce à qui nous avons appris les bases de la pharmacologie,
pour son aide et ses conseils scientifiques. Qu'elle trouve ici l'expression de toute notre
estime et notre considération.*

*Nos remerciements sincères et respectueux vont également à **D^r Abouredjal.N** maître
assistante en toxicologie à l'Université de Tlemcen, qui nous a fait l'honneur d'examiner ce
travail. pour son aide sa patience et son rôle au département de pharmacie. Recevez
mademoiselle notre profond respect et notre profonde considération.*

*Mes remerciements sincères et respectueux vont également à **D^r Hamzaoui.N** maître
assistante en biophysique à l'Université de Tlemcen, qui nous a fait l'honneur d'examiner ce
travail. Recevez madame notre profond respect et notre profonde considération.*

*On exprime notre reconnaissance à **D^r Rahmoun.L,** maître assistante en biophysique
à l'Université de Tlemcen, d'avoir accepté de juger ce travail et de faire partie
du jury. Qu'elle trouve ici l'expression de notre profonde considération.*

*Ainsi qu'a tous le personnel
du service de biochimie, du CHU Tlemcen, qui nous ont permis la réalisation
de ce travail. Veuillez accepter les témoignages de nos grandes administrations et de nos
gratitudes.*

Dédicaces

Avec l'aide de Dieu le tout Puissant, on a pu achever ce travail qu'on dédié avec toute notre affection à :

Nos très chers parents, leur amour, leur tendresse, leur sacrifice, leur compréhension et leur patience envers nous. On ne saurait jamais comment exprimer nos sentiments pour avoir veillé sur notre éducation, jamais on ne peut les remercier assez de nous avoir donné le meilleur d'eux même, que Dieu les protège.

A nos sœurs, frères Qu'on aime beaucoup

*A notre encadreur **D^r benallal.B** et sa famille à qui*

on souhaite tout le bonheur.

A toute notre promotion de 6^{ème} année et tous les amis qu'on a pas cités.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	06
LISTE DES FIGURES	09
LISTE DES TABLEAUX	10
RESUME	11
INTRODUCTION	13
CHAPITRE I : Lipides et lipoprotéine	16
I.1. Généralités sur les lipides	17
I.1.1 Définition des lipides	17
I.1.2. Importance biologique des lipides	17
I.2. Les lipides circulants et le concept de lipoprotéine	18
I.2.1. Les lipides circulants	18
I.2.2. Le concept de lipoprotéine	20
I.3. Structure et classification des lipoprotéines circulantes	21
I.3.1. Structure générale des lipoprotéines	21
I.3.2. Classification et nomenclature des lipoprotéines	23
I.4. métabolisme des lipoprotéines	25
I.4.1 Les chylomicrons	25
I.4.2 Les VLDL et les LDL	26
I.4.3 Les HDL	28
CHAITRE II : dyslipidémie et athérosclérose	30
II.1. La dyslipidémie	31
II.1.1. Définition	31
II.1.2. Origine des hyperlipidémies	31
II.1.3. Classification des dyslipidémies	32
II.2. Athérosclérose	36
II.2.1. Définition	36
II.2.2. Evolution de l'athérosclérose	36
II.2.3. La formation de la plaque athéroscléreuse	37
Chapitre III : pharmacologie de l'atorvastatine	41
III.1. Généralités sur les statines	42
III.1.1. Découverte des statines	42

III.1.2. Classification et structure chimique	44
III.1.3. Efficacités des statines.....	47
III.2. propriétés de l’atorvastatine	48
III.2.1. Introduction	48
III.2.2. Aspect pharmacocinétique.....	49
III.2.3. Mécanisme d’action.....	51
III.2.4. Indication thérapeutique	53
III. 2.5. Contre indication	54
III.2.6. Posologies et administration.....	54
Chapitre IV : les effets indésirables et les interactions médicamenteuses.....	57
IV.2. les différentes effets indésirables de l’atorvastatine.....	58
IV.2.1 Les effets indésirables musculaires	58
IV.2.2 Les effets liés a l’hépto toxicité.....	59
IV.2.3 Les effets oculaires.....	60
IV.2.4 Les statines et l’apparition Du diabète	61
IV.2.5 Les statines et les troubles cognitifs.....	62
IV.2.6 Les troubles gastro-intestinaux.....	62
IV.2.7 L’atorvastatine et l’insuffisance rénale	63
IV.2.8 Recommandations pour limiter les effets indésirables de l’atorvastatine et des statines ..	63
IV.3. Les interactions médicamenteuses liés à l’atorvastatine	64
IV.3.2 Effet de certains médicaments sur la concentration plasmatique de l'atorvastatine.....	64
IV3.3. Les études mettant en évidence les différentes interactions avec l’atorvastatine.....	65
CHAPITRE V : réalisation pratique de l’étude.....	69
V.1. Introduction	70
V.2. but de l’étude	70
V.3. matériels et méthodes	71
V.3.1. l’objectif principal	71
V.3.2. les objectifs secondaires	71
V.3.3. type de l’étude	71
V.3.4. population de l’étude	71
V.4. Groupe sous régime.....	72
V.5. Groupe sous atorvastatine.....	75
V.6. planification de l’étude	75
V.6. 1. calendrier	75
V.6. 2. Lieu de l’étude	75

V.6. 3. Gestions de l'étude	76
V.7. matériels utilisés	77
V.7.1. Les conditions du prélèvement	77
V.7.2. Manipulateurs	77
V.7.3 Séroteque	77
V.7.4. Centrifugation.....	77
V.7.5. Dosage du cholestérol.....	78
V.7.6. Dosage des triglycérides :.....	79
V.7.7. Dosage des HDL-c :	80
V.7.8. Automate :	80
V.7.9. Le calcul des LDL-c :	81
V.8. Traitement statistique des données:	81
RESULTATS	82
DISCUSSION	95
CONCLUSION	101
BIBLIOGRAPHIE	104
ANNEXES	112

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ADP: adénosine di-phosphate

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AG : acide gras

ALAT : Alanine Amino Transferase

AMM : autorisation de mise sur le marché

Apo : apolipoprotéine

ARN : acide ribonucléique

ASAT : Aspartate Amino Transferase

ASC : air sous la courbe

AVC : accident vasculaire cérébrale

BMJ : british medical journal

CE : cholestérol estérifié

CCR-2: C-C chemokine receptor 2

CETP : protéine de transfert des esters de cholestérol

Chol : cholestérol

CHU : centre hospitalo-universitaire

CL : cholestérol libre

CM : chylomicron

Cmax : concentration maximal

CML : cellule musculaire lisse

CNRS : Centre nationale de recherche scientifique

CPK : Créatine Phosphokinase

CRP : C-réactive protéine

CYT : cytochrome

ddl : différence de liberté

FDA : food and drug administration

HDL : high density lipoprotein

HIV : virus de l'immunodéficience humaine

HMG COA: réductase3-hydro-3-méthylglutaryl-CoA réductase

ICAM-1: intercellular adhesion molecule

IL : interleukine

IDL : Intermediair density lipoprotein

IDM : infarctus du myocarde

IMC : indice de masse corporelle

LCAT: lecithin-cholesterol acyl transferase

LDL : low density lipoprotein

LP : lipoprotéine

LTP : protéine de transfert lipidique

LPL : lipoprotéine lipase

LH : lipase hépatique

MG : monoglycéride

M-CSF: monocyte colony stimulating factor

MPC-1 : monocyte chemiotactic protein-1

NCEP : national cholesterol education program

NO : monoxyde d'azote

OATP1B1 : Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1/SLCO1B1

OMS : organisation mondial de la santé

PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

PL : phospholipide

SCAP : cleavage-activity protein

SREBP-2: sterol regulatory element binding protein-2

SRE : sterol regulatory element

TG : triglyceride

TNF- α : l'interféron α

MMPs : métalloprotéinases matricielles.

VCAM-1: vascular cell adhesion molecule

VLDL : very low density lipoprotein

WHI : women health initiative

Liste des figures

Figure 1 : structure générale de lipoprotéine.....	21
Figure 2 : schéma récapitulatif du métabolisme des lipoprotéines.	29
Figure 3 : Les différents stades d'évolution de la plaque d'athérosclérose.....	36
Figure4 : Formation de la lésion athéromateuse.	38
Figure 5 : structure chimique de la Compactine.	42
Figure 6 : voies métaboliques de l'atorvastatine.	50
Figure 7 : inhibition de l'HMG-CoA réductase par les statines.....	51
Figure 8 : répartition des patients selon le sexe.	83
Figure 9 : répartition des patients selon la tranche d'âge.....	84
Figure 10 : répartition de la population en fonction du sexe et des tranches d'âge du groupe sous régime.....	84
Figure 11 : répartition de la population en fonction du sexe et des tranches d'âge du groupe sous statine.	85
Figure 12 : répartition de la population en fonction des antécédents médicaux.	85
Figure 13 : répartition de la population en fonction des médicaments pris.	86
Figure 14 : la diminution du taux de cholestérol total en pourcentage.	86
Figure 15 : la diminution du taux des triglycérides en pourcentage.	87
Figure 16 : l'augmentation du taux des HDL-c en pourcentage.	87
Figure 17 : la diminution du taux des LDL-c en pourcentage.	88
Figure 19 : la comparaison entre la diminution du cholestérol total selon le sexe.	88
Figure 19 : la comparaison entre la diminution des triglycérides selon le sexe.	89
Figure 20 : la comparaison entre l'augmentation de HDL-c selon le sexe.	89

Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques des principales classes de lipoprotéines.	24
Tableau 2 : Classifications et caractéristiques des dyslipidémies.	32
Tableau3 : formes communes d'hyperlipidémie secondaire.	35
Tableau 4 : Structure chimique des statines.	44
Tableau 5: Baisse du LDL cholestérol exprimée en pourcentage suivant le dosage de six statines chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie.	47
Tableau6 : le profil diététique du régime méditerranéen.	74
Tableau 7: comparaison de la différence des moyennes du taux du cholestérol total entre les deux groupes.	90
Tableau 8 : comparaison de la différence des moyennes du taux LDL-C entre les deux groupes.	90
Tableau 9 : comparaison de la différence des moyennes du taux du HDL-C entre les deux groupes.	91
Tableau 10 : comparaison de la différence des moyennes du taux des triglycérides entre les deux groupes.	91
Tableau 11 : comparaison de la différence des moyennes du taux du cholestérol total entre les deux groupes en fonction du sexe.	92
Tableau 12 : comparaison de la différence des moyennes du taux du LDL-C entre les deux groupes en fonction du sexe.	92
Tableau 13 : comparaison de la différence des moyennes du taux du HDL-C entre les deux groupes en fonction du sexe.	93
Tableau 14 : comparaison de la différence des moyennes du taux des triglycérides entre les deux groupes en fonction du sexe.	93

Résumé

Depuis son apparition l'atorvastatine a pris une place importante dans la prescription des hypolipimiant ; mais l'apparition de ces effets indésirables nous conduit à poser des interrogations concernant leur efficacité, et la possibilité de trouver d'autres alternatives mieux tolérées.

Notre travail vise à orienter certains patients vers des mesures hygiéno-diététiques avec une alimentation orientée, au lieu de la prescription automatique de l'atorvastatine en prévention primaire et la sensibilisation des médecins traitants sur la gravité et l'importance des effets indésirables des statines.

Notre objectif est de démontré que l'efficacité des mesures hygiéno-diététiques spécifiques avec une alimentation type méditerranéenne, est comparable à celle de la prise en charge par les statines.

Pour cela nous avons suivi deux populations de patient dyslipidémique, une étaient sous régime méditerranéen et l'autre sous atorvastatine au service de biochimie.

Nos résultat ont montré qu'il n'ya pas de différence significative entre les bilans lipidiques des deux populations.

En revanche on a pu noter l'apparition de certains effets indésirables dans la population qui étaient sous atorvastatine.

En conclusion, le régime méditerranéen constitue une bonne alternative pour rétablir les bilans lipidiques sans aucun effet indésirables.

Mots clés : dyslipidémie, atorvastatine, effets indésirables, régime méditerranéen

Abstract

From the time of their appearance on the pharmacological scene, atorvastatin played a key role as a prescription for high blood cholesterol levels. However, the appearance of undesirable secondary effects posed a lot of doubts on their effectiveness. Better and tolerable alternative were required.

Instead of automatically prescribing atorvastatin, our work aims on advising some hygienic and dietary measures in order to reduce blood cholesterol. It also accentuates on raising awareness among the medical community of the gravity of secondary effects due to statin-usage.

Our objective is to show how hygienic and dietary measures (especially Mediterranean diet) are more effective than the use of atorvastatins.

We studied two population samples of patients with blood cholesterol level problems; one sample was on a Mediterranean diet and the other taking atorvastatin.

Our results showed no significant difference of blood cholesterol level between the two population samples. In return we were able to notice the appearance of secondary effects in the statin taking population. In conclusion a good diet is a far much better alternative for re-establishing blood cholesterol levels to statin-usage.

Keyword: blood cholesterol level atorvastatin, undesirable secondary effects, Mediterranean diet.

INTRODUCTION

Les maladies cardio-vasculaires sont depuis de nombreuses années un enjeu majeur de santé publique. Elles représentent la première cause de morbidité et de mortalité dans la plupart des pays occidentaux.

L'athérosclérose intimement liée à de multiples facteurs (dont principalement les dyslipidémies qui jouent un rôle prépondérant dans leur physiopathologie), est responsable des phénomènes d'obstruction des artères de gros et moyens calibres, elle est à l'origine notamment d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et d'accidents ischémiques cardiaques (allant de l'angor à l'infarctus du myocarde (IDM)).

Les hyperlipidémies et en particulier les hypercholestérolémies sont induites par des facteurs de risques non modifiables mais aussi, et de plus en plus, par des facteurs de risque modifiables dont la proportion croît en Algérie et dans le monde (sédentarité, tabagisme, obésité).

Les patients dyslipidémiques présentent sur le plan biologique une augmentation sérique du cholestérol circulant (et aussi des triglycérides) principalement des LDL circulants.

Les connaissances sur les complications des hyperlipidémies notamment sur le rôle des plaques athéromateuses dans la survenue de complications cardiovasculaires sont démontrées. Mais il est possible de limiter le processus athérogène, de nombreuses études épidémiologiques et essais cliniques l'ont démontré. En effet, une prise en charge globale du patient doit s'effectuer avec des mesures hygiéno-diététiques, une évaluation des facteurs de risques modifiables et dans une certaine mesure un traitement médicamenteux peut être envisagé.

Les classes pharmacologiques impliquées dans la prise en charge du patient dyslipidémique sont multiples. L'atorvastatine est la molécule la plus prescrite dans cette classe au niveau mondiale notamment en Algérie, cependant des études de pharmacovigilance révèlent d'énormes effets indésirables nuisibles à la santé des patients (trouble musculaire, trouble de vision, trouble de mémoire...).

Cette large prescription des statines basée sur des études antérieures qui met la prévention primaire et secondaire des statines contre les maladies cardiovasculaires en justification, impose des interrogations notamment sur l'éventuelle innocuité et la survenue d'effets indésirables caractéristiques de cette classe pharmacologique.

Cependant, dans quelle proportion les patients traités par statine présentent-ils des bilans lipidiques équilibrés ? Les mesures hygiéno-diététiques ne sont-elles pas aussi efficaces que le traitement ?

Le travail de recherche bibliographique, et l'étude analytique menée pendant six mois dans le service de biochimie dans le CHU de Tlemcen apportent des éléments de réponse à cette réflexion. Ce travail représente une bonne initiation pour une recherche plus approfondie sur cette problématique.

L'objectif principal dans ce mémoire est de démontrer que l'efficacité des mesures hygiéno-diététiques avec une alimentation type méditerranéenne, est comparable à celle de la prise en charge par les statines.

Le but principal de ce travail est d'orienter certains patients vers des mesures hygiéno-diététiques à travers une alimentation orientée au lieu d'une prescription automatique des statines en prévention primaire et, la sensibilisation des médecins traitants sur la gravité de leurs effets indésirables afin de mettre en place un protocole de surveillance.

Notre étude se présente en trois parties :

La première partie : concerne des rappels sur la biosynthèse du cholestérol, des lipoprotéines, des différents types de dyslipidémies et une revue de littérature sur la pharmacologie de l'atorvastatine.

La deuxième partie : c'est l'étude effectuée sur des patients au service de biochimie du CHU de Tlemcen qui sont soit sous atorvastatine, soit sous régime alimentaire pauvre en acides gras saturés, riche en aliments végétariens et en acides gras insaturés et qui pratiquent une activité physique régulière.

La troisième partie : traite les résultats de l'étude et discute l'éventuelle interprétation des figures ainsi que l'établissement de certaines recommandations.

CHAPITRE I : LIPIDES ET LIPOPROTÉINES

I.1. Généralités sur les lipides :

I.1.1. définition :

Les lipides, également appelés graisses, sont des substances organiques hétérogènes définies par leur insolubilité dans l'eau et leur solubilité dans les solvants organiques.

Toutefois certains d'entre eux, les triglycérides constitués d'acides gras à chaîne courte et moyenne (inférieure à 12 atomes de carbone), sont hydrosolubles.

Les lipides sont formés d'acides gras (élément structural commun) unis à d'autres molécules telles que glycérol, cholestérol, et certains alcools particuliers.

Leur quantité dans l'organisme varie avec l'état nutritionnel. Ils sont présents en faible quantité dans presque toutes les cellules mais sont particulièrement abondants dans des cellules spécialisées appelées adipocytes [1].

I.1.2. Importance biologique des lipides :

Les lipides sont des constituants indispensables du régime alimentaire du fait, d'une part de leur grande valeur énergétique, d'autre part de leur association avec les vitamines liposolubles (A,D,E,K) et les acides gras essentiels.

Du point de vue physiologique, les lipides ont des rôles métaboliques variés permettant de les classer en lipides de réserve, lipides de structure, et lipides à activité métabolique.

Constitués à plus de 95 p. cent par des triglycérides, les lipides de réserve représentent principalement une réserve d'acides gras mais aussi d'autres substances liposolubles, aussi bien chez les animaux que chez les végétaux [1].

Ces lipides font partie intégrante des structures cellulaires. Leur grande affinité pour les protéines explique leur localisation préférentielle dans les membranes cellulaires où ils assurent, outre un rôle structural, des fonctions physiologiques importantes.

Leur composition chimique est très variable (phospholipides, esters de cholestérol) et ils sont qualifiés de "complexes" par opposition aux lipides de réserve dits "simples" [1]

En plus de leur rôle énergétique et structural, les lipides ont un rôle fonctionnel important dans la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes), des

diacylglycérols et inositol-phosphate (messagers hormonaux) et des hormones stéroïdes.

Les lipides circulent dans l'organisme sous forme d'associations complexes entre les composés lipidiques (cholestérol, triglycérides, phospholipides) et diverses protéines, les apolipoprotéines. [1]

I.2. Les lipides circulants et le concept de lipoprotéine :

I.2.1. Les lipides circulants :

Ils sont constitués essentiellement de cholestérol, de triglycérides et de phospholipides. Les principaux lipides impliqués dans l'athérosclérose sont le cholestérol et les triglycérides. Les phospholipides sont des éléments structuraux très importants des lipoprotéines mais ils n'interviennent pas directement dans les complications des dyslipoprotéïnémies athérogènes [2].

I.2.1.1. Le cholestérol

Il circule pour deux tiers sous forme estérifiée par des acides gras et pour un tiers sous forme libre, seule forme facilement échangeable entre les lipoprotéines circulantes et les membranes cellulaires. [3]

Chez l'homme, le cholestérol circulant a une origine principalement endogène mais le taux de synthèse semble modulable par certains facteurs exogènes tels que le régime alimentaire, en particulier la composition en acides gras des divers aliments. Environ 30 pour cent du cholestérol circulant est lié à l'alimentation, la composition des graisses consommées intervenant plus que la quantité ingérée. La nature des protéines alimentaires influence aussi la cholestérolémie. Par exemple, le remplacement des protéines animales par des protéines de soja est associé à une diminution de 20 pour cent de la cholestérolémie chez le sujet normolipidémique et encore plus chez l'hypercholestérolémique [3]

La synthèse du cholestérol, possible dans toutes les cellules est surtout active dans les hépatocytes et les entérocytes. Sa seule voie catabolique est la transformation en acides biliaires qui a lieu au niveau du foie. [3]

Les valeurs usuelles de la cholestérolémie sont comprises entre 1,70- 2,00 g/l.

Les études épidémiologiques ont montré qu'en dessous de 1,70 g/l il n'y a pas d'atteinte

coronarienne et qu'à partir de 2 g/l le risque vasculaire apparaît et augmente de manière exponentielle avec la cholestérolémie.

Par exemple, entre 2,00 et 2,58 g/l, le risque de décès par infarctus du myocarde double. [4]

I.2.1.2. Les triglycérides :

Les triglycérides circulants proviennent de 2 sources : l'intestin qui absorbe les graisses alimentaires, surtout constituées de triglycérides et le foie qui synthétise des triglycérides, à partir des nutriments absorbés en période post-prandiale et à partir des lipides de réserve en période de jeûne. [1]

Comme pour le cholestérol l'influence du régime alimentaire sur la triglycéridémie est importante. Les acides gras polyinsaturés de la série $\omega 3$, abondants dans les poissons gras, diminuent la triglycéridémie (et la cholestérolémie), par le biais d'une diminution de la synthèse hépatique de VLDL. Si le régime alimentaire est pauvre en graisses et riche en hydrates de carbone, les concentrations de triglycérides et de VLDL augmentent, à la fois chez les sujets normolipidémiques et chez les hypertriglycéridémiques car le foie synthétise davantage de VLDL, et celles-ci sont plus riches en triglycérides que les VLDL normales.

Les valeurs usuelles de la triglycéridémie sont comprises entre (0,45-1,50 g/l).

Le rôle athérogène des triglycérides semble indirect :

- L'augmentation de leur concentration plasmatique est le plus souvent associée à une diminution de celle des HDL anti-athérogènes.
- l'hypertriglycéridémie est associée à des effets délétères non athérogènes mais suspectés d'intervenir dans la pathogénie des maladies cardio-vasculaires.[5]

I.2.1.3. Les phospholipides :

Les phospholipides interviennent dans les propriétés physico-chimiques des lipoprotéines et des membranes cellulaires. Ils sont également les précurseurs de nombreux messagers intra et intercellulaires, impliqués dans des phénomènes aussi différents que la réponse aux stimulations hormonales, l'inflammation, l'agrégation plaquettaire. Leur métabolisme, très complexe et mal connu, se déroule dans le foie, l'intestin et le plasma. [6]

I.2.1.4. Les acides gras non estérifiés :

Présents dans le plasma en faible concentration (0,05 -0,17 g/l) ils sont transportés par l'albumine et captés au niveau de nombreux tissus utilisateurs (foie, muscles, cœur). En dépit de leur faible concentration plasmatique, ils représentent une part importante du flux des lipides transportés dans le plasma car leur temps de renouvellement est de l'ordre de 2 minutes. Leur concentration plasmatique dépend de l'intensité des réactions métaboliques, lipidiques et glucidiques, du tissu adipeux qui est leur principal lieu de synthèse.

Les acides gras libérés par le tissu adipeux sous l'action des hormones lipolytiques (catécholamines, glucagon, hormone de croissance) fournissent une part importante de l'énergie consommée par l'organisme.

Le foie synthétise des acides gras mais utilise aussi les acides gras libres non estérifiés, captés après interaction avec l'albumine ou provenant des lipoprotéines captées par endocytose par les cellules hépatiques : résidus de chylomicrons ou de VLDL et sans doute HDL.

Les acides gras sont interconvertis en d'autres acides gras puis réincorporés dans les phospholipides, les triglycérides et les esters de cholestérol des lipoprotéines avant d'être à nouveau sécrétés dans les HDL et les VLDL. [6]

En plus du rôle de rétrocontrôle de leur propre biosynthèse, les acides gras non estérifiés sont, dans le foie, des stimulants de la formation des lipoprotéines circulantes et de la biosynthèse du cholestérol. Ils stimulent aussi la néoglucogenèse. Dans le plasma, ils freinent l'activité de la lipoprotéine-lipase. [7]

I.2.2. Le concept de lipoprotéine :

Les graisses alimentaires absorbées par l'intestin et les lipides endogènes synthétisés par le foie et le tissu adipeux doivent être transportés dans la circulation puis délivrés aux divers tissus et organes pour utilisation ou mise en réserve.

Le concept actuel de "lipoprotéine", en tant que système physico-chimique d'interaction "lipides-protéines" résulte des travaux de Macheboeuf qui a montré que les lipides, insolubles dans l'eau, ne peuvent être transportés dans le plasma que grâce à leur association avec une ou plusieurs protéines spécifiques, différentes de l'albumine et des globulines [8].

Ces protéines spécifiques sont appelées apolipoprotéines ou apoprotéines (apo: sur, à côté de).

Ainsi les lipoprotéines plasmatiques constituent un système de macromolécules complexes résultant de l'association de protéines spécifiques et de différents lipides, ce qui permet à ces derniers d'être véhiculés dans la circulation sous forme soluble. [9]

Le rôle physiologique principal des lipoprotéines circulantes est d'assurer le transport et la distribution des lipides exogènes et endogènes et des substances liposolubles entre les différents tissus impliqués dans leur métabolisme.

Les lipoprotéines plasmatiques comprennent plusieurs familles de lipoprotéines différentes, qui ont une composition lipidique et apoprotéique variable, tant qualitativement que quantitativement (Tableau I). Cette variabilité confère d'importantes différences fonctionnelles à leurs constituants lipidiques. Ainsi, une cholestérolémie totale donnée n'a pas la même signification selon les lipoprotéines qui transportent ce cholestérol. Elles possèdent néanmoins une structure générale commune (figure 1). [9]

I.3. Structure et classification des lipoprotéines circulantes :

I.3.1. Structure générale des lipoprotéines :

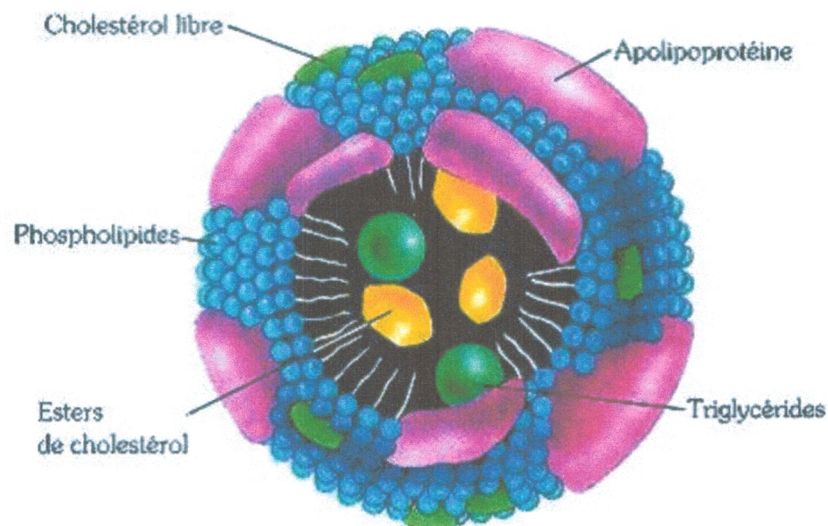


Figure 1 : structure générale de lipoprotéine

D'après www.prevention.ch/ima31305.jpg

La plupart des lipoprotéines circulantes ont une structure sphérique dans laquelle on distingue une partie centrale plus ou moins volumineuse, entourée d'une couche périphérique. Le noyau central comprend les lipides apolaires, strictement insolubles dans l'eau : triglycérides et cholestérol estérifié.

La couche périphérique est constituée par les lipides polaires assemblés en une monocouche de phospholipides, dans laquelle s'insèrent des molécules de cholestérol non estérifié et par les apolipoprotéines liées de façon non covalente aux lipides (Figure 1).

La cohésion interne de l'édifice lipoprotéinique est assurée par des liaisons hydrophobes entre les chaînes aliphatiques des acides gras des lipides et les chaînes aliphatiques des acides aminés apolaires des protéines, ainsi que par des liaisons ioniques entre les groupes polaires des régions hélicoïdales des apoprotéines et ceux des phospholipides adjacents.

Deux propriétés méritent d'être soulignées car elles ont des implications physiologiques importantes :

- La couche périphérique des lipoprotéines a une structure qui ressemble à celle des membranes plasmiques des cellules.
- Les apoprotéines peuvent être séparées en 2 catégories, les apoprotéines structurales intégrées dans la couche périphérique et ne pouvant la quitter, et les apoprotéines libres, faiblement liées qui font l'objet d'échanges entre lipoprotéines.

Les différentes familles de lipoprotéines plasmatiques partagent ces caractères structuraux (sauf les HDL naissantes) mais diffèrent nettement entre elles quant à leur métabolisme et leur rôle physiologique.

En effet, entre leur synthèse et leur catabolisme, elles font l'objet d'échanges de constituants lipidiques et apoprotéiques, entre elles et avec les tissus, et subissent ainsi des remaniements permanents.

Les apoprotéines jouent un rôle essentiel dans le métabolisme des lipoprotéines et on dit parfois qu'elles constituent la partie "intelligente" des lipoprotéines (Tableau I). Elles conditionnent en effet :

- la formation des lipoprotéines (rôle structural)
- les interactions des lipoprotéines avec leurs récepteurs cellulaires
- la régulation de l'activité d'enzymes impliquées dans leur métabolisme. [10]

I.3.2. Classification et nomenclature des lipoprotéines :

La classification des lipoprotéines, encore actuellement universellement utilisée en biologie clinique est basée sur 2 propriétés physiques :

- La charge électrique : les lipoprotéines ont une charge électrique variable selon leur composition protéique.
- La densité hydratée : les lipoprotéines ont une densité hydratée qui varie principalement avec leur richesse relative en lipides. [10]

I.3.2.1. Classification selon la mobilité électrophorétique :

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

La première classification des lipoprotéines a été proposée par Blix et al 48 qui montrèrent que les lipides d'un plasma normal ont une migration électrophorétique équivalente à celle des α_1 et β globulines sur support de papier.

Puis l'emploi d'autres supports (papier avec tampon albumineux, gel d'agarose) permit de mettre en évidence la présence de lipoprotéines au niveau du dépôt et en position α_2 (pré-bêta).

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

- chylomicrons, lipoprotéines ne migrant pas
- bêta lipoprotéines, de mobilité comparable à celle des bêta globulines
- prébêta lipoprotéines, de mobilité comparable à celle des α_2 globulines
- alpha lipoprotéines, de mobilité comparable à celle des α_1 globulines

La séparation électrophorétique des lipoprotéines plasmatiques est facile à mettre en œuvre et couramment utilisée en biologie clinique pour typer les dyslipoprotéïnémies. [11]

I.3.2.2. Classification selon la densité hydratée :

Du fait de leurs constituants lipidiques, les lipoprotéines ont une densité hydratée inférieure à celle des protéines, et variable selon les fractions. Cette propriété permet de les séparer des protéines et entre elles par ultra centrifugation de flottation, mais il s'agit d'une technique longue, onéreuse et délicate surtout utilisée dans les laboratoires de recherche. [12]

On utilise plutôt l'électrophorèse pour séparer les lipoprotéines : cette technique plus rapide que l'ultracentrifugation, se prête bien à des déterminations en série.

Ainsi les chylomicrons correspondent aux lipoprotéines ne migrant pas, les VLDL correspondent aux prébêta lipoprotéines, les LDL correspondent aux bêta lipoprotéines et les HDL correspondent aux alphalipoprotéines [13]

Enfin, sur gel d'agarose simple, la lipoprotéine (a) migre dans une zone très proche des VLDL voire confondue avec elles.

Tableau 1: Caractéristiques des principales classes de lipoprotéines [14]

Classe de lipoprotéine	Densité g/ml	Diamètre nm	Composition lipidique en %	Apoprotéines majeures	Mobilité électrophorétiques
Chylomicrons et ramnants	<< 1,006	80-500	Cholestérol: 6 TG : 90 PL : 4	apoB-48, apoA-I, apoA-II, apo	Reste à l'origine
VLDL	<1,006	30-80	Cholestérol: 25 TG : 55 PL : 20	apoB-100, apoE, apoC- II/III	Pré-bêta
IDL	1,006-1,019	25-35	Cholestérol : 50 TG : 5 PL : 45	apoB-100, apoE, apoC- II/III	Pré-bêta lente
LDL	1,019-1,063	18-25	Cholestérol: 60 TG : 30 PL : 10	apoB-100	Bêta
HDL	1,063-1,210	5-12	Cholestérol: 35 TG : 5 PL : 60	apoA-I, apoA-II, apoC-II/III	alpha
Lp(a)	1,055-1,085	30		apoB-100, apo(a)	Pré-bêta lente

I.4. métabolisme des lipoprotéines : [15]

I.4.1 Les chylomicrons :

Les chylomicrons se chargent plus particulièrement de véhiculer les triglycérides d'origine alimentaire. Pour cette raison, on dit qu'ils représentent la voie exogène du métabolisme des lipoprotéines.

L'édification du chylomicron débute dans la muqueuse intestinale pour se terminer dans le sang. Dans la muqueuse intestinale, les triglycérides alimentaires s'édifient en particule lipoprotéique en s'associant avec un peu d'esters de cholestérol et de phospholipides et avec une molécule d'apoprotéine B-48, , apoprotéine B d'origine intestinale qui diffère de l'apoprotéine B100 hépatique par l'absence du fragment N- terminal, spécifiquement reconnu par les récepteurs B-E des surfaces cellulaires.

La particule est ensuite déversée dans la circulation sanguine par la voie des vaisseaux lymphatiques, ou elle s'enrichit aussitôt d'apoprotéine C-II et d'apoprotéine E, que lui cèdent les HDL. Le chylomicron est alors édifié.

Par leur volume imposant et leur richesse en triglycérides, les chylomicrons confèrent au plasma un aspect trouble. La clarification du plasma est due à l'action de la lipoprotéine lipase. L'enzyme, appelé aussi facteur clarifiant, catalyse l'hydrolyse des triglycérides contenue à l'intérieur des chylomicrons, en acides gras et en monoglycérides. La lipoprotéine lipase est logée sur la paroi externe des capillaires sanguins et ne circule pas librement dans le plasma. Les capillaires des tissus adipeux et musculaires en sont particulièrement riche; les capillaires hépatiques, par contre, en semblent dépourvus.

C'est donc immobiliser contre la paroi endothéliale que les chylomicrons perdent la majorité de ces triglycérides. Il se lie d'une part à la lipoprotéine lipase par l'intermédiaire de son C-II. Celle-ci est considérée comme activateur de l'enzyme. Le chylomicron semble se lier d'autre part à la paroi endothéliale par l'intermédiaire de son apoprotéine E, qui une apoprotéine connu par sa grande capacité de se fixé à l'héparine.

La majorité des acides gras, libérés par hydrolyse enzymatique, gagne les cellules et les tissus périphériques : dans les cellules musculaires et cardiaques, ils servent à des fins énergétiques ; dans les cellules adipeuses, ils sont réestérifiés et stockés sous forme de

triglycérides. Les acides gras qui échappent à la captation cellulaire, demeurent en circulation, unis à l'albumine. Les acides gras inhibent l'activité de la lipoprotéine lipase par un mécanisme de rétrocontrôle.

Après plusieurs attachements et détachements successifs à la surface endothéliale, le chylomicron s'est vidé d'environ 90 % de son contenu en triglycérides et l'apoprotéine C-II est retournée aux HDL. Le chylomicron résiduel, dont le volume n'est plus que la moitié du chylomicron natif, est maintenant constitué principalement d'esters de cholestérol, d'apoprotéine B et d'apoprotéine E. grâce à son apoprotéine E il est pris en charge par les cellules hépatiques, son noyau est recyclé à la synthèse des VLDL ou des sels biliaires alors qu'une partie de son enveloppe donne naissance au HDL. La majorité des chylomicrons disparaissent ainsi de la circulation en dedans de trente minutes après leur édification.

I.4.2 Les VLDL et les LDL :

Le VLDL est synthétisé dans le foie à partir du glucose en excès et des chylomicrons résiduels. Son noyau est riche en triglycérides et contient en outre un peu d'esters de cholestérol. Son enveloppe renferme des phospholipides du cholestérol et une molécule d'apoprotéine B-100 ; elle s'enrichit d'apoprotéine C et d'apoprotéine E lorsque le VLDL gagne la circulation sanguine.

La moitié des VLDL disparaît la circulation entre six et douze heures après leur formation. Tout comme le chylomicron, le VLDL est soumis à l'action de la lipoprotéine lipase en s'immobilisant de façon temporaire et par bonds successifs contre la paroi endothéliale. Au cours des hydrolyses successives, le VLDL perd progressivement son contenu en triglycérides au profit principalement des cellules musculaires et adipeuses. Il perd aussi au profit des HDL une partie de ces constituants de surface : il s'agit de l'apoprotéine C-II, de phospholipides et de cholestérol.

La lipoprotéine résiduelle, appelé IDL, est de taille inférieure au VLDL : elle contient deux fois moins de triglycérides que les VLDL, ce qui augmente d'autant sa proportion en esters de cholestérol. La coupure protéique se limite à l'apo E et à l'apo B-100. Le catabolisme des IDL est rapide. Grâce à leur apo E, les IDL sont en partie épurées par les cellules hépatiques. Le foie les recycle dans de nouvelles particules de VLDL ou les utilise à la synthèse des sels biliaires les IDL, qui échappent à la captation hépatique, perdent leur apoprotéine E et, ce faisant, donnent naissance aux LDL. Le plasma ne contient pas

normalement d'IDL en quantité significatives.

La formation des LDL représente l'aboutissement de la voie endogène du métabolisme des lipoprotéines. Ces particules, chargées d'esters de cholestérol et dont le contenu protéique se limite pratiquement à la seule apoprotéine B-100, sont éliminées du sang au fur et à mesure qu'elles sont fixées par les cellules.

Dans les lysosomes cellulaires, l'apoprotéine est hydrolysée en acides aminés alors que l'ester de cholestérol est clivé en acide gras et en cholestérol. Si le besoin s'en fait sentir, le cholestérol sert à régénérer les membranes plasmiques ou à synthétiser les hormones stéroïdiennes. Sinon, il est estérifié sous l'action catalytique de la cholestérol acyltransferase et mis en réserve sous forme d'ester de cholestérol.

Pour pouvoir pénétrer à l'intérieur des cellules, les LDL doivent d'abord se fixer sur des récepteurs logés sur les membranes externes des cellules. Les récepteurs de LDL se trouvent pratiquement sur toutes les cellules mais spécialement sur les fibroblastes, les cellules musculaires lisses, les cellules hépatiques et les cellules qui synthétisent des hormones stéroïdiennes.

Les récepteurs des LDL reconnaissent deux apolipoprotéines : l'apo B-100 et l'apo E. C'est la raison pour laquelle ils sont appelés récepteurs B/E. Le récepteur reconnaît la portion C-terminale de l'apo B-100. L'apo B-48 ne peut donc pas être reconnu. Le récepteur B/E est un récepteur des LDL et des IDL. Le récepteur B/E fixe l'apo E avec une plus grande affinité que l'apo B. L'IDL a une demi-vie de 2 à 6 heures alors que le LDL a une demi-vie de 2,5 à 3,3 jours. La vitesse de synthèse des récepteurs est déterminée par le seul souci des cellules d'éviter toute surcharge en cholestérol.

Toute accumulation de cholestérol intracellulaire supprime en effet, par un mécanisme de rétroaction, la transcription en ARN-messager du gène codant le récepteur de surface et la cellule cesse par le fait même de capter les particules de LDL. S'il protège la cellule contre les excès de cholestérol, ce mécanisme réduit aussi la vitesse de disparition des LDL de la circulation et, par voie de conséquence, favorise l'athérosclérose. En plus d'affecter la synthèse des récepteurs de LDL, l'accumulation du cholestérol à l'intérieur des cellules déclenche deux autres mécanismes de rétroaction. L'hydroxyméthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG CoA réductase) est inhibée et la cellule cesse de synthétiser elle-même du cholestérol. La cholestérol acyltransferase est activée et le cholestérol est mis en réserve sous

forme d'esters de cholestérol.

Dans les conditions physiologiques, la fixation des LDL est rapidement suivie de leur internalisation. La partie de la membrane cytoplasmique liée au LDL s'invagine à l'intérieur du cytoplasme jusqu'à se refermer sur elle-même. Il se forme alors une vésicule renfermant le récepteur uni au LDL (ou IDL). Le récepteur se sépare et est recyclé. Le LDL fusionne avec un lysosome : l'apo B est dégradé par des protéases ; les phospholipides par des phospholipases et les esters de cholestérol par des estérases. Le cholestérol libre peut être utilisé soit comme constituant cellulaire, soit comme précurseur de sels biliaires ou d'hormones stéroïdiennes. Pour livrer du cholestérol aux cellules, les LDL ou IDL doivent donc être complètement dégradés.

Les cellules endothéliales peuvent lier les LDL mais ne peuvent pas les internaliser. Par contre, lorsque l'endothélium est endommagé, les cellules endothéliales situées à proximité de la lésion, retrouvent la capacité d'internaliser les LDL.

I.4.3 Les HDL :

Les particules de HDL prennent naissance dans le foie et l'intestin. A l'état natif, les HDL sont composées de cholestérol, de phospholipides et d'apoprotéine A-I et A-II. Leur composition, de même que leur forme discoïdale, laissent suggérer que le HDL natif, du moins celui en provenance du foie, est formé à partir de l'écorce du chylomicron résiduel.

Lorsqu'il gagne la circulation sanguine, le HDL est soumis à l'action de la lécithine cholestérolacyltransférase (LCAT). La LCAT catalyse la conversion de la lécithine en lysolécithine et du cholestérol en ester de cholestérol. L'enzyme est synthétisée dans le foie et elle est activée par l'apoprotéine A-I. La LCAT est responsable du rôle détritivore qu'on attribue aux HDL. Le cholestérol non estérifié est une molécule très dynamique qui ne cesse d'entrer et de sortir autant des cellules que des particules lipoprotéiniques. Ce mouvement de va et vient prend fin au moment où le cholestérol est pris en charge par un HDL.

Lorsqu'il est estérifié par la LCAT, le cholestérol se transforme en une molécule hydrophobe, fuit le plasma et se réfugie au centre du HDL. La place laissée vacante en surface de HDL peut alors être occupée par une nouvelle molécule de cholestérol en provenance soit des cellules soit des VLDL, et qui, une fois estérifiée, sera à son tour repoussée au centre de HDL. Le stockage constant de cholestérol sous forme d'esters de cholestérol augmente la

taille du HDL et la particule devient sphérique. A la fin, le HDL cède son cholestérol estérifié aux hépatocytes qui veilleront à l'éliminer sous forme de sels biliaires.

Nous avons vu que le LDL favorise la déposition du cholestérol dans les tissus. Il constitue ainsi un facteur de risque de maladies coronariennes. par sa propriété de happer le cholestérol et de l'emmenner au foie, le HDL débarrasse au contraire les tissus de leur cholestérol excédentaire. A ce titre le HDL constitue un facteur de protection contre les maladies coronariennes.

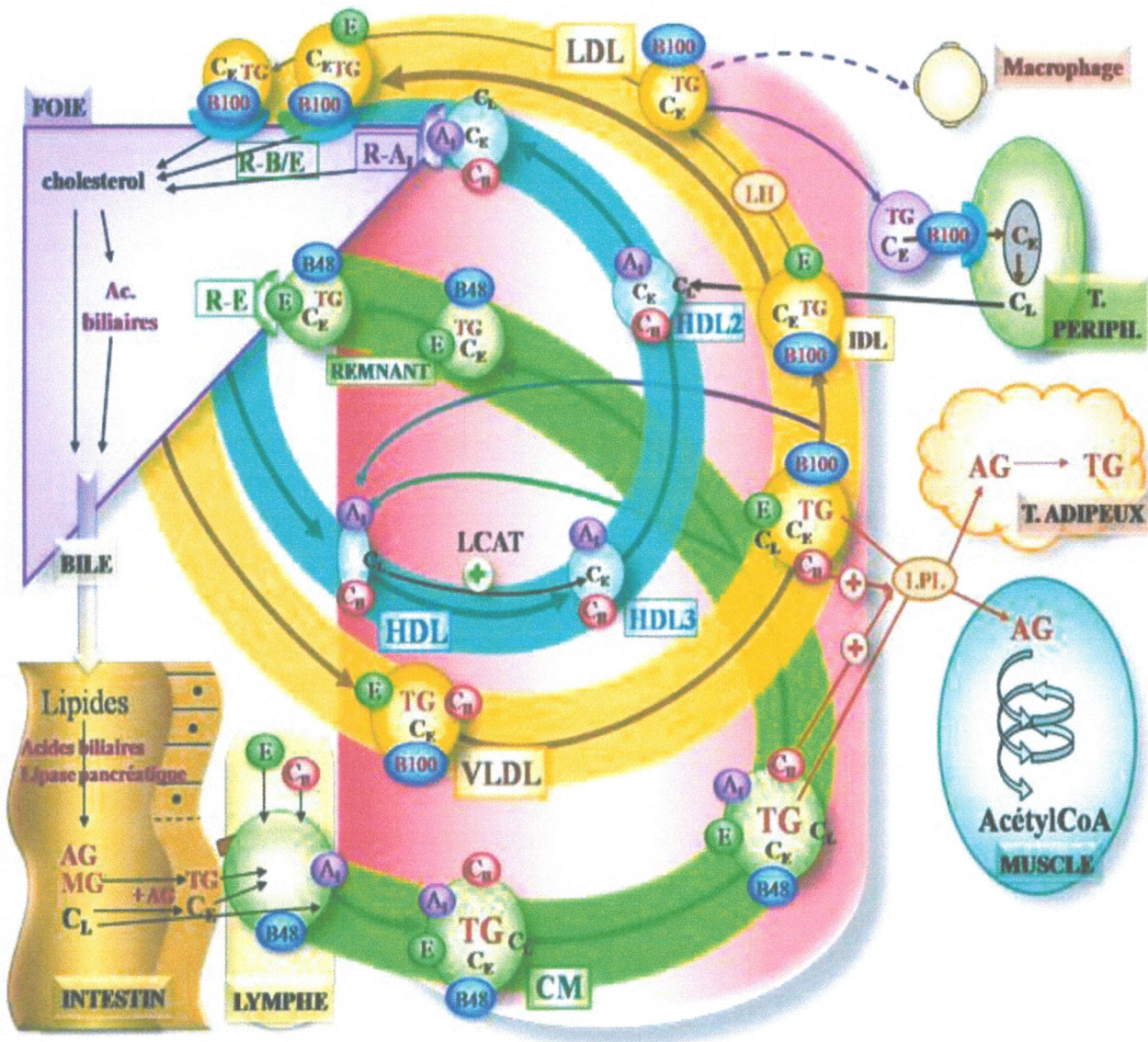


Figure 2 : schéma récapitulatif du métabolisme des lipoprotéines

D'après : http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_dy_lp.html

CHAPITRE II : DYSLIPIDÉMIE ET ATHÉROSCLEROSE

II.1. La dyslipidémie :

II.1.1. Définition :

Les patients dyslipidémiques sont généralement caractérisés par une modification des concentrations sériques du cholestérol et/ou des triglycérides. On peut individualiser en pratique clinique courante, trois grands types de dyslipidémies : l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et l'hyperlipidémie mixte avec augmentation conjointe de la cholestérolémie et de la triglycéridémie. [16]

II.1.2. Origine des hyperlipidémies :

Les hyperlipidémies peuvent provenir d'une modification du métabolisme des lipoprotéines qui peut conduire à des hypercholestérolémies (LDL) ou hypertriglycéridémies (VLDL, chylomicron) ou d'une modification des deux métabolismes.

Elles peuvent aussi être secondaires à d'autres pathologies (voir tableau 2) ou à des médicaments.

Des affections mono ou polygéniques peuvent être à l'origine de désordres lipidiques entraînant des troubles dans la synthèse, le transport et catabolisme des lipoprotéines ou de leurs apolipoprotéines. [17]

Des facteurs environnementaux, les habitudes alimentaires sont aussi des facteurs favorisant des hyperlipidémies (l'excès pondéral, la population masculine, le tabagisme, l'origine ethnique...).

Ces connaissances sur l'origine des hyperlipidémies et leurs conséquences sur l'organisme (athéroscléroses, xanthomes et pancréatites aiguës) entraînent nécessairement d'envisager des facteurs de risque et de prévention caractéristiques du profil lipidique du patient.

Cela passe par des mesures hygiéno-diététiques, sur le mode de vie du patient hyperlipidémique et si cela est insuffisant une stratégie thérapeutique. [18, 16]

II.1.3. Classification des dyslipidémies : [19,20]

On en distingue deux grandes classes :

- Les dyslipidémies primaires (ou primitives).
- Les dyslipidémies secondaires.

II.1.3.1. Les dyslipidémies primaires :

La classification internationale de Frederickson repose sur les données de l'électrophorèse des lipoprotéines et distingue six phénotypes. La classification française simplifiée de De Gennes reprend ces six phénotypes et les classe en trois grands types.

Tableau 2 : Classifications et caractéristiques des dyslipidémies.

Classification de De Gene	Classification de Frederickson	Lipoprotéines élevées	Cholestérol plasmatique	Triglycérides plasmatiques	Complications
Hypercholestérolémie	IIa	↑ LDL	↑↑	N	Athérome ++ IDM, AVC
Hypertriglycéridémie	I	↑ chylomicrons	N ou ↑	↑↑	Pancréatite ++
	IV	↑ VLDL	N ou ↑	↑↑	Athérome + Pancréatite+
	V	↑ chylomicrons et VLDL	↑	↑↑	Pancréatite ++ Athérome +
Dyslipidémies mixtes	III	↑ IDL	↑↑	↑↑	Athérome ++
	IIb	↑ VLDL et IDL	↑	↑	Athérome ++

II.1.3.1.1. Type I : hyperchylomicronémie :

Elle correspond une hypertriglycéridémie exogène. Cette affection est relativement rare puisqu'elle touche 1 individu sur 1 million, et elle est généralement diagnostiquée dans l'enfance.

Elle est liée à un défaut de la LPL, due à une anomalie de l'enzyme elle-même, ou de son activateur physiologique l'apo C-II. Cette baisse d'activité entraîne une accumulation des chylomicrons.

Les signes cliniques associent douleurs abdominales, troubles du transit, anorexie et vomissements. Ils peuvent éventuellement s'accompagner d'une xanthomatose éruptive et d'une hépatosplénomégalie. La complication clinique majeure est la pancréatite aigue toujours contemporaine d'une poussée d'hypertriglycéridémie classiquement supérieure à 10g/l, pouvant parfois atteindre 30g/l.

II.3.1.2. Type IIa : Hypercholestérolémie pure :

Elle correspond à une élévation isolée du LDL-cholestérol (LDL-c) liée à un défaut de son catabolisme. Il en existe deux formes :

- Forme polygénique : liée à l'association de défauts protéiques d'origine génétique et d'erreurs alimentaires ou de médicaments iatrogènes.
- Forme monogénique : connue sous le nom d'hypercholestérolémie familiale à transmission autosomique dominante. Elle découle soit d'une anomalie du LDL-R, soit d'une mutation de l'apoprotéine B100 son ligand ou encore d'une mutation activatrice de PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) un inhibiteur naturel du LDL-R.

Le tableau clinique dépend essentiellement de la sévérité de l'hypercholestérolémie. Il est lié aux dépôts extravasculaires de cholestérol entraînant :

- Arc cornéen : dépôts circulaires de couleur blanche.
- Xanthelasma : dépôts lipidiques dans l'angle interne de la paupière supérieure ou inférieure.
- Xanthome tendineux : dépôts touchant essentiellement les tendons d'Achille et les tendons extérieurs des doigts de la main.

Les complications principales sont liées au caractère athérogène de cette forme entraînant ainsi un risque cardio-vasculaire élevé (IDM, AVC...).

II.1.3.1.3. Type IIb : hyperlipidémie mixte :

Cette hyperlipidémie mixte est caractérisée par l'élévation des triglycérides (VLDL) et LDL-c. Associée à cette élévation, il peut exister une diminution du HDL-c. Cependant les taux sanguins de lipides sont variables et fortement soumis à la diététique.

Globalement fréquente, cette forme présente un fort pouvoir athérogène. On peut retrouver également des dépôts extravasculaires.

II.1.3.1.4. Type III : hyperlipidémie mixte :

Forme très rare d'hyperlipidémie puisqu'elle concerne 1 sujet sur 10000. Elle est liée au phénotype E2/E2 de l'apoprotéine E sur les lipoprotéines IDL. Les IDL sont moins bien reconnues par le récepteur des LDL entraînant un ralentissement de leur catabolisme et donc une accumulation de celles-ci. Ce phénotype n'est pathogène que s'il est associé une hyper-synthèse de l'apo B due à d'autres anomalies génétiques ou une diététique inappropriée.

La présence de Xanthomes tubéreux est caractéristique mais non systématique. Elle présente également une forte athérogénicité.

II.1.3.1.5. Type IV : hypertriglycéridémie endogène :

Forme d'hypertriglycéridémie pure qui est souvent asymptomatique. Les manifestations présentes dans le type I sont souvent remplacées par des signes moins spécifiques comme asthénie postprandiale, céphalées et troubles dyspeptiques. Quant aux xanthomes éruptifs, ils n'apparaissent qu'en cas d'hypertriglycéridémie majeure.

Cette forme est appelée forme glucido-alcool-phlethoro dépendante qui s'observe fréquemment chez les sujets obèses, diabétiques ou ayant une consommation excessive d'alcool. Elle se caractérise par une augmentation des VLDL liée à une augmentation de leur synthèse, par augmentation de la lipogenèse hépatique, et une diminution de leur catabolisme par altération de la LPL. Les complications majeures associent pancréatite aigue et risque athérogène, non présent dans le type I.

II.1.3.1. 6. Type V : hypertriglycéridémie endogène et exogène :

Ce type se traduit par une augmentation des chylomicrons et des VLDL au sein de la circulation. Cette forme associe donc les caractéristiques cliniques et biologiques des formes I et IV. Elle reste cependant relativement rare comparée à celles-ci.

Il faut noter que lorsque la classification de Frederickson a été élaborée, le rôle du HDL-c n'avait pas encore été mis en évidence, et la lipoprotéine (a) (Lp (a)) n'avait pas été découverte. Cela explique pourquoi ces facteurs n'ont pas été pris en compte.

II.1.3.2. Les dyslipidémies secondaires :

La présence d'une dyslipidémie secondaire doit toujours être évoquée avant de conclure à une dyslipidémie primitive, sans oublier qu'une dyslipidémie secondaire peut être y associée et l'aggraver.

Dans certains cas le traitement de l'affection causale peut suffire à faire régresser l'anomalie lipidique. Il ne faut pas oublier que certains médicaments peuvent également être responsables d'une dyslipidémie. Leur suppression doit être discutée au cas par cas.

Tableau3 : formes communes d'hyperlipidémie secondaire.

Circonstances	Anomalies lipidiques	Anomalies lipoprotéiques
Diabète sucré	↑ TG	↑ VLDL, ↓ HDL, (± chylomicron)
Syndrome néphrotique	↑ Chol (± ↑ TG)	↑ LDL, (± ↑ VLDL)
Uremie	↑ TG	↑ VLDL, ↓ HDL
Hypothyroïdisme	↑ Chol (± ↑ TG)	↑ LDL, (± ↑ VLDL)
Hépatopathie obstructive	↑ Chol	↑ Lp X (particule vésiculaire riche en cholestérol libre)
Alcoolisme	↑ TG	↑ VLDL, (± ↑ chylomicron)
Hypertension artérielle	↑ TG	↑ VLDL, ↓ HDL
Antagoniste β-adrenergique	↑ TG	↑ VLDL, ↓ HDL
Isotrétinoïne	↑ TG	↑ VLDL (± chylomicron), ↓ HDL

II.2. l'athérosclérose :

II.2.1. Définition :

L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media [21]. L'athérosclérose est un type d'artériosclérose.

II.2.2. Evolution de l'athérosclérose :

Dans les phases initiales de l'athérosclérose, on note l'apparition d'une dysfonction endothéliale et de lésions inflammatoires dans la paroi du vaisseau. L'athérosclérose débute chez l'enfant avec des dépôts de cholestérol dans les macrophages et dans les cellules musculaires lisses localisées dans l'intima des larges artères musculaires lisses comme en témoigne la formation de stries lipidiques.

À mesure que l'individu avance en âge, la plaque fibreuse se développe et progresse provoquant ainsi des lésions athérosclérotiques plus complexes et fragiles.

La rupture de ces lésions conduit à une hémorragie, puis à la formation d'un thrombus qui, en bouchant l'artère coronaire atteinte, cause un syndrome coronarien aigu [22] (figure3).

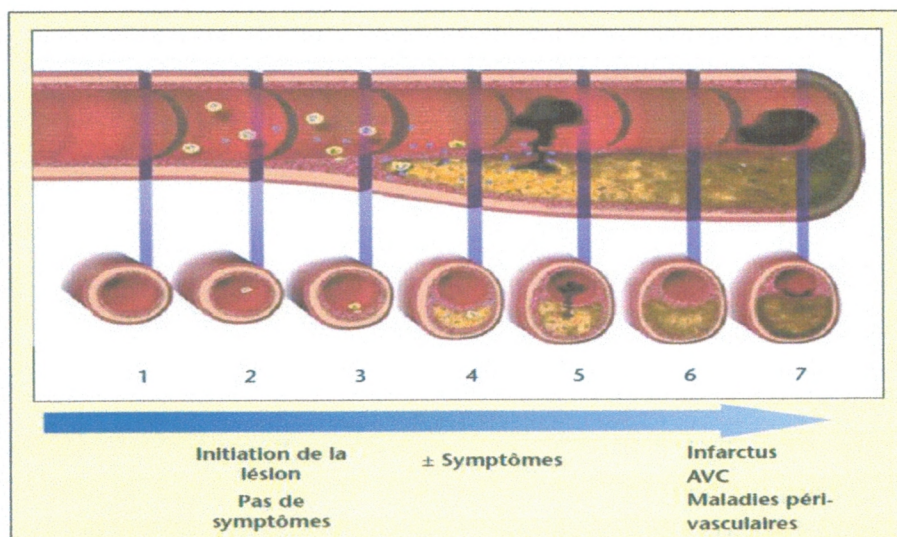


Figure 3. Les différents stades d'évolution de la plaque d'athérosclérose [27].

1 : cellules spumeuse ; 2 : stries lipidiques ; 3 : prés athérome ; 4 : athérome ; 5 : fibro-athérome ; 6 : thrombose, hémorragie ; 7 : plaque fibrocalcaire.

II.2.3. La formation de la plaque athéroscléreuse :

Le mécanisme moléculaire de l'athérosclérose fait intervenir plusieurs acteurs jouant un rôle prépondérant dans la genèse de la plaque :

Les lipoprotéines essentiellement les LDL oxydées et quatre types cellulaires, les macrophages, les cellules endothéliales, les CML (cellules musculaires lisse) et les lymphocytes. Plusieurs mécanismes s'associent pour aboutir à la formation de la plaque [23] (figure4)

II.2.3.1. Infiltration lipidique des LDL dans l'intima artérielle :

La traversée de l'endothélium vasculaire par les LDL initie le processus d'athérogénèse. [24]. La rétention spécifique de ces particules à des sites de prédilection résulte d'interactions électrostatiques entre les protéoglycanes de la matrice extracellulaire et les régions basiques de l'apoprotéine B100 [25]. Elles s'accumulent dans l'espace sous-endothélial, ce qui déclenche le recrutement de monocytes circulants dans l'intima et sa différenciation en macrophages. La transformation des LDL natives en LDL pro-athérogènes (principalement en LDL oxydées) est une étape essentielle [26].

II.2.3.2. Oxydation des LDL :

Elle se produit majoritairement dans l'intima de la paroi artérielle. En effet, les quantités de LDL oxydées sont très faibles au niveau plasmatique, tandis qu'elles sont retrouvées en abondance dans les plaques d'athérome.

Les LDL peuvent être oxydées au contact des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses, ou des macrophages. [25]. Les LDL dans leur état natif ne sont pas athérogènes et ce n'est qu'après avoir subi des modifications oxydatives dans la paroi qu'elles deviennent athérogènes. Modérément oxydées au début, les LDL deviennent fortement oxydées. [27] Quand elles sont oxydées, les LDL sont reconnues par d'autres récepteurs, les récepteurs "éboueurs" (ou Scavenger Receptors) des macrophages. Ces récepteurs "scavenger" entraînent les LDL dans un processus athérogène. [24]

II.2.3.3. Recrutement des monocytes :

Le dysfonctionnement de l'endothélium, notamment secondaire à la présence des LDL oxydées favorise l'adhésion des monocytes circulants au niveau de la surface de

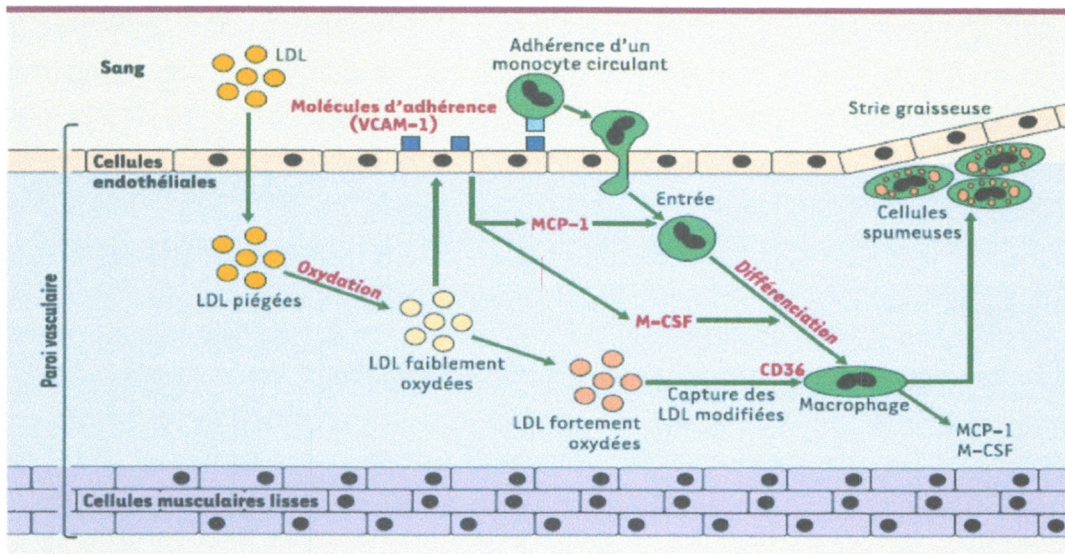


Figure 4. Formation de la lésion athéromateuse.

l'endothélium. Au niveau de l'intima, des protéines spécifiques vont jouer le rôle de « molécules d'adhésion » et permettre ainsi cette adhésion des monocytes. Il s'agit des protéines VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) et ICAM-1 (intercellular adhesion molecule). [28]

Une fois que les monocytes ont adhéré à la surface endothéliale, ils pénètrent dans l'intima à travers les jonctions inter-endothéliales sous l'effet de facteurs chimiotactiques parmi lesquels l'IL-8, le MPC-1 (monocyte chemotactic protein-1) dont le récepteur est le CCR-2 (C-C chemokine receptor 2), et l'ostéopontine, protéine sécrétée par les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les monocytes.

Dans le même temps, ces monocytes évoluent en macrophages sous l'action du M-CSF (monocyte colony stimulating factor), facteur hématopoïétique de différenciation et de prolifération des monocytes. [29]

Le rôle des macrophages est alors d'épurer l'intima des LDL oxydés, mais en parallèle, ils entretiennent l'activation inflammatoire de l'endothélium via la production de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF- α (l'interféron α) et l'IL-1(interleukine 1), de métalloprotéinases matricielles (MMPs), de ROS, l'ensemble de ces phénomènes accentuant la perméabilité et l'oxydation des LDL. [30]

II.2.3.4. Formation des cellules spumeuses :

Les apoprotéines B100 des LDL oxydées ne permettent plus leur reconnaissance par les LDLR. En contre partie, ces lipoprotéines sont reconnues par les récepteurs éboueurs ou

scavenger (SR-A1, SR-A2, CD36, CD68) présents à la surface des macrophages [30]. La capture des LDL modifiées aboutit à une différenciation en cellules spumeuses [24].

II.2.3.5. Apparition des stries lipidiques :

Les cellules spumeuses issues des macrophages deviennent de plus en plus nombreuses puis se regroupent en petits amas dans la couche superficielle sous-endothéliale de l'intima pour former les premières stries lipidiques. Quelques cellules musculaires lisses, qui possèdent elles aussi des récepteurs scavenger à leur surface, internalisent également des LDL oxydées pour ensuite évoluer en cellules spumeuses, participant de ce fait elles aussi à la formation des stries lipidiques. De plus, la prolifération intinale de ces cellules musculaires lisses amène ces dernières à synthétiser de la matrice extracellulaire, propriété déterminante intervenant dans la stabilisation de la plaque.[31]

II.2.3.6. Emergence du noyau lipidique :

Les lipides se regroupent pour former un amas appelé cœur lipidique ou centre athéromateux qui est le véritable point de départ de la plaque. Par la suite, ce cœur lipidique va progressivement se couvrir d'une chape fibreuse ou fibromusculaire, constituée par les cellules musculaires lisses qui proviennent de la média [28].

L'émergence du noyau lipidique correspond aux premières lésions dites avancées. Leur fréquence d'apparition augmente avec l'âge et elles sont surtout présentes après 40 ans. Leur caractère avancé est du au fait qu'elles peuvent rapidement évoluer en lésions compliquées de thrombose et éventuellement symptomatiques [31].

II.2.3.7. Fibre-athérome :

C'est la lésion typique de l'athérosclérose telle qu'elle est décrite dans la définition de l'OMS. Elle porte également le nom de plaque d'athérosclérose ou fibrolipidique. Son centre lipidique est entouré par une chape fibreuse composée de matrice extracellulaire abondante comprenant essentiellement des collagènes fibrillaires de type I et III, des glycoprotéines de structure, et des glycosaminoglycanes. Pour ce qui est de sa composante cellulaire, la chape fibreuse contient en majorité des cellules musculaires lisses, mais aussi des macrophages, des lymphocytes T, et des cellules endothéliales [32].

II.2.3.8. Plaque d'athérosclérose compliquée :

Ces complications surviennent généralement après 40 ans. Elles sont responsables d'une symptomatologie aigue dont l'anticipation n'est pas évidente, ceci venant du fait que leur fréquence d'apparition est indépendante du volume de la plaque d'athérome [33].

L'épaississement de la plaque est lié à des phénomènes qui ont lieu soit dans la plaque elle-même, soit à sa surface : ulcérations, hémorragies, thromboses et calcifications [24].

CHAPITRE III : PHARMACOLOGIE DE L'ATORVASTATINE

III.1. généralités sur les statines :

III.1.1. Découverte des statines :

Le développement des statines a commencé dans les années 70 après qu'il ait été bien démontré que l'HMG-CoA réductase est une enzyme-clé dans la régulation de la synthèse du cholestérol intracellulaire. [34]

Akura Endo, un chercheur japonais, est à l'origine en 1976 de la découverte du premier des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase: la mévastatine (compactine). Cette substance correspond à un métabolite sécrété par des champignons en culture (*Penicillium citrinum*). [35].

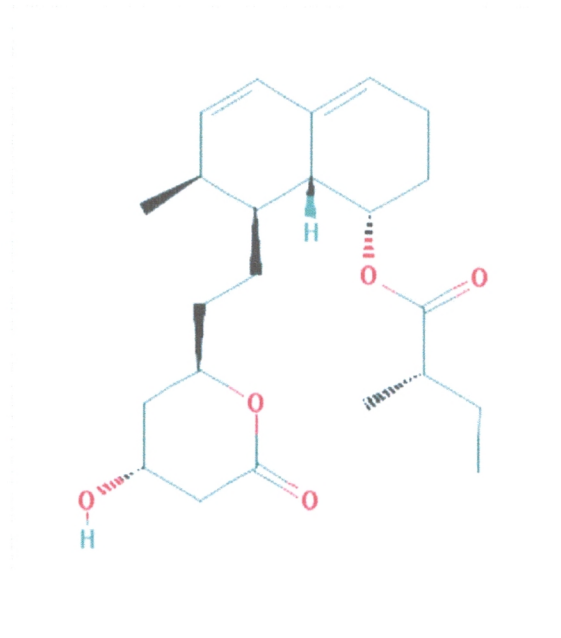


Figure 5 : structure chimique de la Compactine

Source : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

L'analyse moléculaire de la compactine mit en évidence ses analogies structurales avec le HMG-CoA, substrat de la HMG-CoA réductase et préjugea par là même de son mode d'action en tant qu'inhibiteur compétitif de la HMG-CoA réductase. La compactine est la première statine, d'origine microbienne et spécifique de la HMG-CoA réductase.

Les études chez l'animal commencèrent en 1974. La compactine démontra une très grande efficacité chez le singe, le chien, le poulet. Elle s'avéra par contre inefficace à dose répétée chez le rat, sans doute en raison d'un phénomène d'induction enzymatique. [36]

Les premières études cliniques se firent en collaboration avec le Dr Akira Yamamoto, dès 1978. Il traita six patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et trois patients

atteints d'hyperlipidémie mixte. Leur taux de cholestérol plasmatique diminua d'environ 30%, sans effet secondaire notable.

La compagnie Sankyo entreprit alors le développement clinique de la compactine fin 1978. Les essais cliniques de phase II débutèrent en 1979 dans une douzaine d'hôpitaux et confirmèrent l'efficacité de la compactine dans le traitement de l'hypercholestérolémie sévère parallèlement à un excellent profil de tolérance. Cependant, Sankyo stoppa le développement de la compactine en 1980, en raison de l'apparition de lymphomes chez les chiens traités par la compactine à fortes doses, de l'ordre de 100 à 200 mg/kg/jour depuis 2 ans, ce qui correspondait à une posologie jusqu'à 200 fois supérieure à celle utilisée chez l'homme. [37]

En 1980 Alberts chez Merck Sharp & Dohme extrayait d'une culture de champignons « *Aspergillus terreus* » recueillis dans un laboratoire madrilène, la lovastatine (MK-803, mévinoline, MEVACOR®) [38].

Merck débuta les essais cliniques sur la lovastatine pour les stopper 6 mois plus tard, en raison de rumeurs sur le potentiel carcinogénique de la molécule, très proche structuralement de la compactine puisqu'elle n'en diffère que par la présence d'un atome de carbone supplémentaire.

Toutefois, l'efficacité de la compactine chez les patients atteints d'hypercholestérolémie sévère, à très haut risque cardio-vasculaire, et résistants à tout autre traitement, encouragea plusieurs équipes médicales à tester la lovastatine chez des patients souffrant des mêmes conditions. Les effets sur la baisse du LDL cholestérol incitèrent les laboratoires Merck à reprendre des essais cliniques à grande échelle et des études de toxicité à long terme. Les résultats vinrent confirmer les précédents essais et en 1987, la FDA (Food and Drug Administration) accorda à Merck l'AMM (autorisation de mise sur le marché) pour la lovastatine, première statine commercialisée dans le monde.

Les laboratoires Merck découvrirent la simvastatine en 1987. De nombreux essais randomisés portant sur des dizaines de milliers de sujets suivis au minimum pendant 5 ans popularisèrent les statines au début des années 2000 et multiplièrent leurs indications en prévention primaire et secondaire tandis qu'apparaissaient : la pravastatine (en 1989, par la compagnie Sankyo), la Fluvastatine (1994) commercialisée par Novartis, l'atorvastatine (1997) commercialisée par Pfizer, la cérvastatine (1998) commercialisée par Bayer et retirée du marché en 2001 à la suite de la déclaration de 31 cas de décès associés à une rhabdomyolyse et enfin la rosuvastatine (2003). [36]

III.1.2. Structure chimique :

Lovastatine, pravastatine et simvastatine sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase issus de culture fongique. Atorvastatine, cérivastatine, fluvastatine, pitavastatine et rosuvastatine sont des composés purement synthétiques.

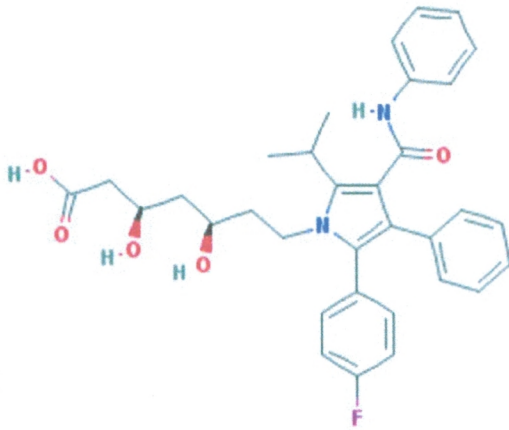
Les structures chimiques des diverses statines sont présentées dans le tableau ci-dessous, leur structure peut être décomposée en trois parties :

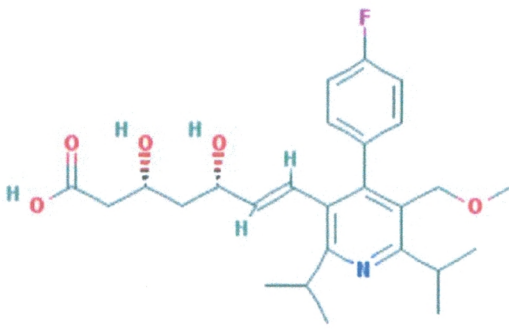
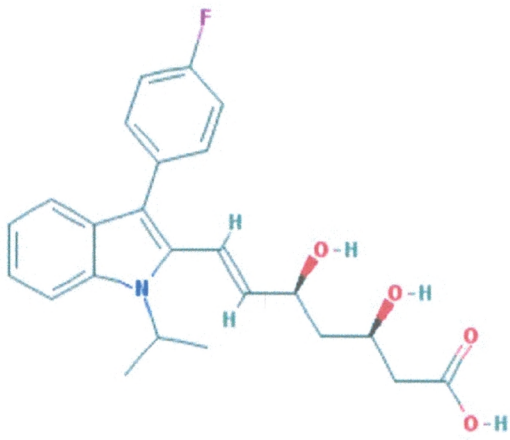
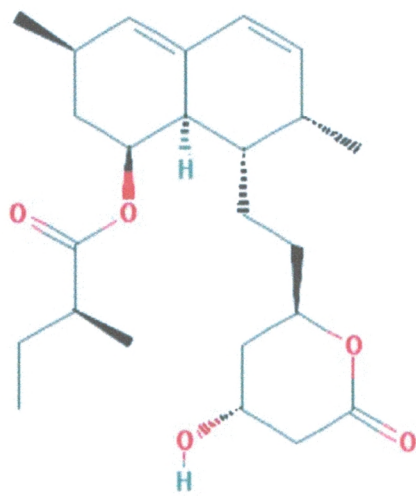
- Un analogue du substrat de l'enzyme cible, l'HMG-CoA ;
- Une chaîne latérale complexe hydrophobe liée de façon covalente au substrat analogue et impliquée dans la liaison de la statine à l'enzyme réductase
- des groupements chimiques greffés sur la chaîne conditionnant la solubilité de la molécule et ainsi plusieurs de ses propriétés pharmacocinétiques.

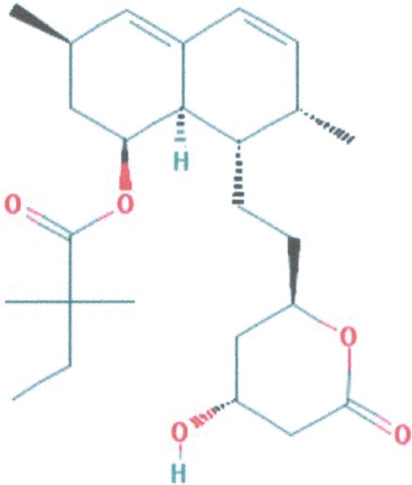
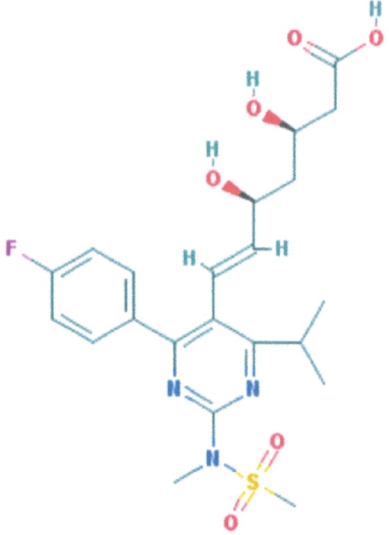
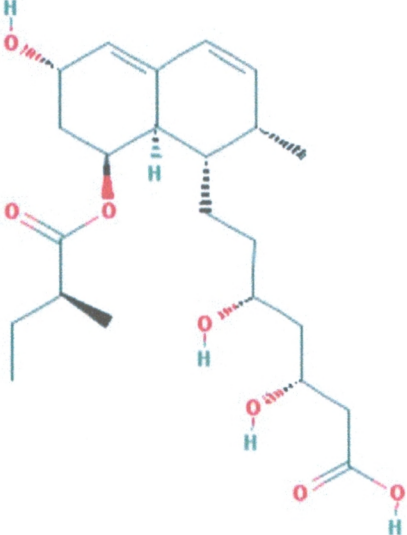
Atorvastatine, fluvastatine, lovastatine et simvastatine sont des composés relativement lipophiles, alors que pravastatine et rosuvastatine sont davantage hydrophiles. [39]

Tableau 4 : Structure chimique des statines

D'après: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Structure chimique	DCI et caractéristiques
 <p>The image shows the chemical structure of Atorvastatin. It features a central imidazole ring. One nitrogen of the imidazole is substituted with a 4-phenylbutanamide chain. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-fluorophenyl)butyl chain. The 2-position of the imidazole ring is substituted with a 2-methylbutanamide chain. The 5-position of the imidazole ring is substituted with a 4-phenylbutyl chain. The 4-position of the imidazole ring is substituted with a 4-(4-fluorophenyl)butyl chain. The 2-position of the imidazole ring is also substituted with a 2-methylbutanamide chain. The 5-position of the imidazole ring is substituted with a 4-phenylbutyl chain. The 4-position of the imidazole ring is substituted with a 4-(4-fluorophenyl)butyl chain.</p>	<p style="text-align: center;">Atorvastatine</p> <p>Formule moléculaire : C₃₃H₃₅FN₂O₅ Poids moléculaire : 558,639803 g/mol</p>

 <p>The structure shows a central pyridine ring substituted with a 4-fluorophenyl group, a methoxymethyl group, and two isopropyl groups. It is linked via a double bond to a side chain containing two hydroxyl groups and a terminal carboxylic acid group.</p>	<p style="text-align: center;">Cérvastatine</p> <p>Formule moléculaire : C₂₆H₃₄FNO₅ Poids moléculaire : 459,550263 g/mol</p>
 <p>The structure features an indole ring system with a 4-fluorophenyl group at the 3-position and an isopropyl group at the 2-position. It is connected via a double bond to a side chain with two hydroxyl groups and a terminal carboxylic acid group.</p>	<p style="text-align: center;">Fluvastatine</p> <p>Formule moléculaire : C₂₄H₂₆FNO₄ Poids moléculaire : 411,465943 g/mol</p>
 <p>The structure consists of a decalin core with a methyl group at the 6-position and a hydrogen at the 8-position. It is substituted with a side chain containing a hydroxyl group and a methyl group, and another side chain containing a hydroxyl group, a methyl group, and a terminal carboxylic acid group.</p>	<p style="text-align: center;">Lovastatine</p> <p>Formule moléculaire : C₂₄H₃₆O₅ Poids moléculaire : 404,53964 g/mol</p>

 <p>The image shows the chemical structure of Simvastatine. It consists of a bicyclic core (simvastatinolone) with a methyl group at the 2-position and a hydroxyl group at the 3-position. A side chain at the 4-position is linked to a statin moiety, which includes a hydroxyl group at the 3-position and a carboxylic acid group at the 4-position of the side chain. The side chain also features a quaternary carbon atom bonded to two ethyl groups and a methyl group.</p>	<p style="text-align: center;">Simvastatine</p> <p>Formule moléculaire : C₂₅H₃₈O₅ Poids moléculaire : 418,56622 g/mol</p>
 <p>The image shows the chemical structure of Rosuvastatine. It features a central pyrimidopyrimidine ring system. One nitrogen atom is substituted with a methylsulfonamide group (-NH-SO₂-CH₃). The other nitrogen atom is substituted with a 4-fluorophenyl group. The ring system is further substituted with an isopropyl group and a side chain containing a double bond and a hydroxyl group. The side chain ends in a carboxylic acid group.</p>	<p style="text-align: center;">Rosuvastatine</p> <p>Formule moléculaire : C₂₂H₂₈FN₃O₆S Poids moléculaire : 481,537623 g/mol</p>
 <p>The image shows the chemical structure of Pravastatine. It features a bicyclic core (pravastatinolone) with a methyl group at the 2-position and a hydroxyl group at the 3-position. A side chain at the 4-position is linked to a statin moiety, which includes a hydroxyl group at the 3-position and a carboxylic acid group at the 4-position of the side chain. The side chain also features a quaternary carbon atom bonded to an ethyl group, a methyl group, and a propyl group.</p>	<p style="text-align: center;">Pravastatine</p> <p>Formule moléculaire : C₂₃H₃₆O₇ Poids moléculaire : 424,52774 g/mol</p>

III.1.3. Efficacité des statines :

III.1.3.1. Puissance d'action :

La cérivastatine est le plus puissant inhibiteur de l'HMG-CoA reductase avec des doses usuelles de l'ordre de 100 à 300 ug/jour, Chez les patients, les doses suivantes ont été proposées comme étant approximativement équivalentes:

5 mg simvastatine = 15 mg lovastatine = 15 mg pravastatine = 40 mg fluvastatine

Les études cliniques montrent que l'atorvastatine à une efficacité proche ou supérieure à la simvastatine. [40]

III.1.3.2. Effet sur le LDL-cholestérol :

L'effet principal d'une statine est une diminution de la concentration des LDL plasmatiques avec une diminution des taux de LDL-cholestérol, cholestérol total et d'apoB. L'efficacité biologique est principalement évaluée par la baisse du taux de LDL-cholestérol, diminution qui dépend à la fois de la molécule utilisée et de sa posologie. [34]

Le tableau (5) montre les différents résultats obtenus sur la baisse du LDL-cholestérol suivant la statine utilisée et son dosage. Bien qu'une baisse plus importante du LDL-cholestérol puisse être obtenue en augmentant la dose de statine, ceci a des limites car la réduction supplémentaire du LDL-cholestérol est moindre en augmentant la dose. [41]

La réduction supplémentaire obtenue sur le LDL-cholestérol est en moyenne de 6% chaque fois que la dose est doublée. [32] Les premières données sur la rosuvastatine montrent que celle-ci diminue le LDL-cholestérol significativement, de 34% à 10 mg/jour à 65% à 80 mg/jour. [42,43]

Tableau 5: Baisse du LDL cholestérol exprimée en pourcentage suivant le dosage de six statines chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie. [40]

Statines	Dose (Mg/j)	LDL cholestérol (%)
Atorvastatine	10	-38
	20	-46
	40	-51
	80	-54
Pravastatine	10	-19
	20	-24
	40	-34
Simvastatine	10	-28
	20	-35
	40	-41
	80	-46
Fluvastatine	20	-17
	40	-23
	80	-36
Lovastatine	20	-29
	40	-32
	80	-48

En dehors de l'effet quantitatif sur les LDL, différentes statines ont également été évaluées vis-à-vis d'un effet qualitatif sur la répartition des LDL en fonction de leur taille ou densité. En effet, de nombreuses données épidémiologiques militent en faveur d'un rôle particulièrement athérogène des LDL petites et denses. Les statines modifient peu ou pas le profil de taille des LDL, en dehors de l'atorvastatine qui, dans deux travaux tend à diminuer également la fraction des LDL petites et denses, mais avec un effet sur la répartition des sous classes de LDL qui reste moindre que celui observé avec les fibrates. Par ailleurs, de nombreux travaux ont montré une diminution de l'oxydabilité des LDL après traitement par diverses statines. Dans le cas de l'atorvastatine, les propriétés antioxydantes sont dues aux métabolites actifs mais pas à la molécule mère. [34]

III.1.3.3. Effet sur les autres lipoprotéines :

L'effet des statines sur les triglycérides dépend essentiellement de 2 paramètres, du taux de base des triglycérides et de la baisse obtenue sur le LDL-cholestérol, c'est-à-dire de la puissance d'inhibition de l'HMG-CoA réductase.

Les effets sur les lipoprotéines de haute densité sont modestes avec les statines: le plus souvent une augmentation modérée (de l'ordre de 5 à 8%) est notée pour les taux de HDL-c et d'apolipoprotéine A1. [34]

III.2. propriétés de l'atorvastatine :

III.2.1. Introduction :

L'atorvastatine est un médicament de type statine utilisé pour son action hypocholestérolémiante. Cette molécule a été découverte par la société américaine Warner-Lambert et a été lancée en 1997. Après le rachat de la molécule par le laboratoire pharmaceutique Pfizer sous les marques commerciales suivantes :

- Tahor en union européenne et en Algérie.
- Lipitor aux États-Unis.

Il s'agit du médicament le plus vendu dans le monde, tous produits confondus, avec un chiffre d'affaires de 11 milliards de dollars en 2010 et un gain total de 130 milliards de dollars sur les 14 années de commercialisation.

Depuis le 30 novembre 2011, la molécule est tombée dans le domaine public et diverses sociétés peuvent commercialiser des génériques. A partir de 2012 six laboratoires pharmaceutiques commercialisent l'atorvastatine en Algérie.

Les différents types d'atorvastatine existant dans le marché Algérien. (année 2013)

- Laboratoire pfizer (princeps) : TAHOR
- Laboratoire merinal (générique) : VASKOL
- Laboratoire ival (générique) : ATORVASTATINE ival
- Laboratoire inpha-medix (générique) : ATOR
- Laboratoire beker (générique) : ATORIN
- Laboratoire hikma (générique) : TORVAST

III.2.2. Aspect pharmacocinétique :

III.2.2.1. Absorption :

Administrée par voie orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée et donne lieu à des concentrations plasmatiques maximales après 1 à 2 heures. Le degré d'absorption et les concentrations plasmatiques augmentent proportionnellement à la dose. La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12 %, et la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est d'environ 30 %. La faible disponibilité systémique est attribuée à la clairance présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à l'effet de premier passage hépatique. Bien que la consommation de nourriture diminue la vitesse et le degré d'absorption d'environ 25 % et 9 %, selon le calcul de la C_{max} et de l'ASC, respectivement, la réduction du taux de C-LDL et la hausse du taux de C-HDL sont similaires lorsque l'atorvastatine est administrée avec et sans nourriture. Lorsque le produit est administré le soir, les concentrations plasmatiques sont inférieures (d'environ 30 % pour la C_{max} et l'ASC) à celles qui sont observées lorsque le produit est administré le matin. Toutefois, la réduction du C-LDL et la hausse du C-HDL ne varient pas, quel que soit le moment de l'administration du produit. [44]

III.2.2.2. Distribution :

Le volume de répartition moyen de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. L'atorvastatine est liée à 98 % aux protéines plasmatiques. Le rapport sang/plasma d'environ 0,25 dénote une faible pénétration du médicament dans les hématies. Selon les observations effectuées chez le rat, l'atorvastatine pourrait être sécrétée dans le lait maternel humain. [44]

III.2.2.3 Métabolisme de l'atorvastatine :

Après une dose d'atorvastatine marquée au C_{14} plusieurs métabolites ont été détectés dans le plasma, l'urine et les selles. La demi-vie plasmatique de l'atorvastatine était de 12,6 h, celle de ses équivalents de 30 h et la radioactivité de 62,5 h ; ce qui indique la longue présence de métabolites inactifs. Après incubation avec des microsomes de foie de rat, de chiens et d'humains,

la para-hydroxy et l'ortho-hydroxy atorvastatine ont été formées. Ces deux métabolites majeurs ont un effet d'inhibition de l'HMG-CoA réductase comparable à l'atorvastatine. Pendant l'incubation avec des hépatocytes humains, un autre métabolite inactif mineur B-oxydé a été formé.

Parmi les enzymes CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2E1, et 3A4, seule le CYP3A4 métabolise l'atorvastatine pour former principalement l'ortho-hydroxy et la para-hydroxy atorvastatine. L'ortho-hydroxy atorvastatine est formée 10 fois plus vite par les enzymes CYP3A4 que la para-hydroxy atorvastatine. [40]

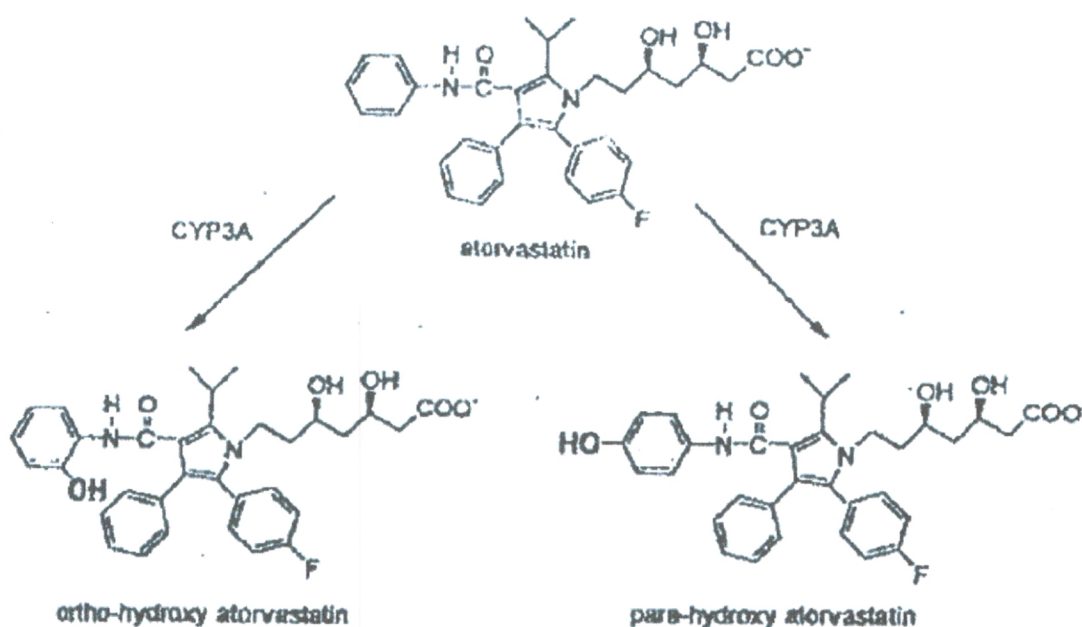


Figure 6 : voies métaboliques de l'atorvastatine

III.2.2.4. Excrétion :

L'atorvastatine est principalement éliminée dans la bile après avoir subi une biotransformation hépatique et/ou extrahépatique; toutefois, le produit ne semble pas subir une recirculation entéro-hépatique significative. Moins de 2 % d'une dose d'atorvastatine est retrouvée dans l'urine après l'administration orale. [45]

III.2.3. Mécanisme d'action :

Les statines présentent toutes une analogie structurale avec l'HMG-CoA, et, grâce à ce motif chimique, inhibent de façon compétitive l'activité de l'HMG-CoA réductase en se substituant à son substrat naturel, l'HMG-CoA, au niveau du site catalytique de l'enzyme.

L'HMG-CoA réductase catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, contrôlant ainsi une étape clé de la synthèse du cholestérol au niveau cellulaire, en particulier des hépatocytes. (figure 07)

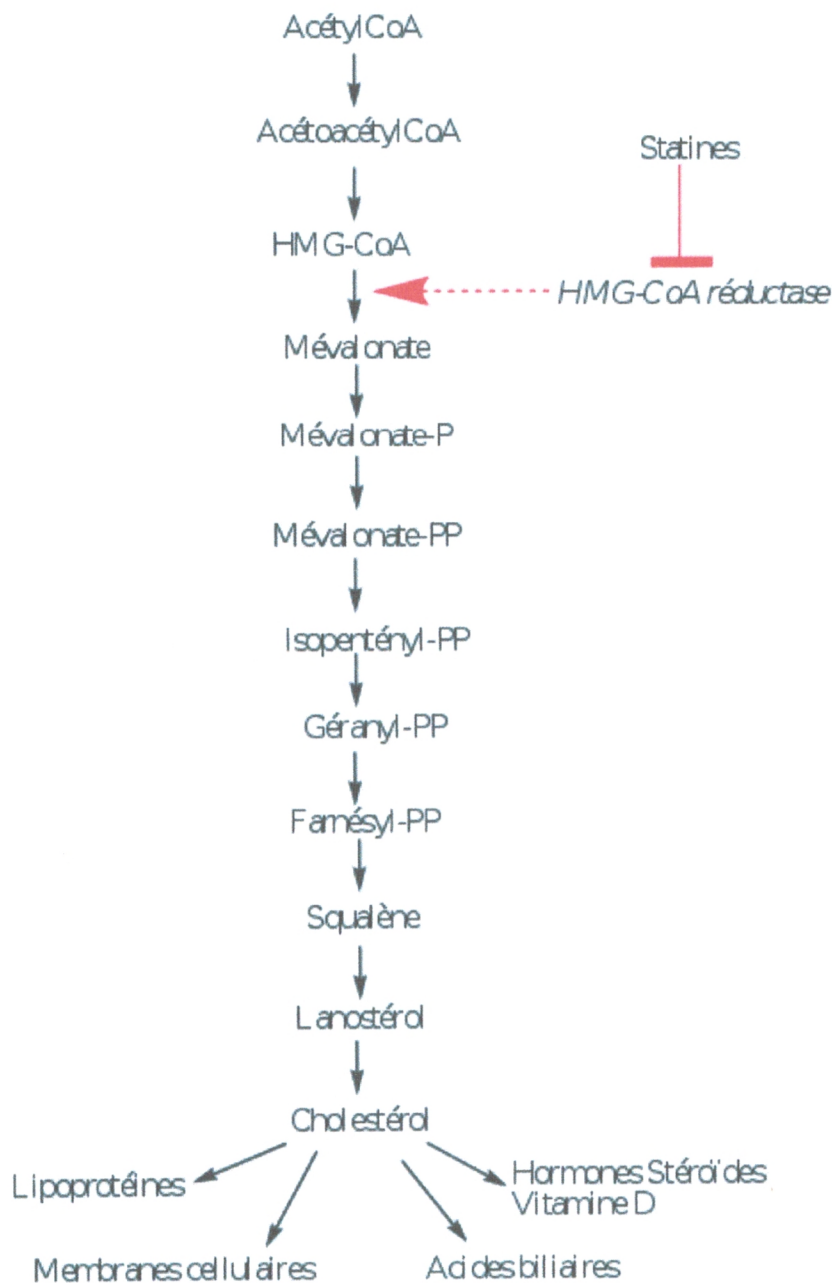


Figure 07 : inhibition de l'HMG-CoA réductase par les statines.

Les statines provoquent une diminution de la concentration intracellulaire du cholestérol libre en inhibant sa synthèse. Cette chute active les mécanismes moléculaires responsables de la surexpression du LDL (B/E)-récepteur à la surface de la membrane cytoplasmique. Ce récepteur lie l'apolipoprotéine B des LDL et l'apolipoprotéine E des remnants et des IDL et accroche ainsi ces lipoprotéines à la surface de la cellule. Le LDL (B/E)-récepteur permet donc aux hépatocytes de fixer puis d'internaliser et enfin de dégrader les lipoprotéines athérogènes. Les statines augmentent ainsi la capture des LDL par les hépatocytes en stimulant l'expression des LDL (B/E)-récepteurs à la surface de leur membrane cytoplasmique.

En inhibant la voie endogène d'apport de cholestérol aux cellules, les statines stimulent indirectement, par des mécanismes de rétrocontrôle biomoléculaires, l'expression des gènes qui codent pour certaines enzymes impliquées dans la synthèse intracellulaire du cholestérol (HMGCoA synthase, HMG-CoA réductase), mais aussi l'expression du gène codant pour le LDL (B/E)-récepteur.

L'expression du gène codant pour ce récepteur aux LDL est contrôlée par un facteur de transcription, le sterol regulatory element binding protein-2 ou SREBP-2, initialement ancré dans la membrane du réticulum endoplasmique. Les extrémités NH₂ et COOH terminales de cette protéine sont dirigées vers le cytoplasme et sont reliées l'une à l'autre par un peptide traversant la membrane du réticulum. SREBP-2 peut former un complexe avec une protéine intrinsèque de la membrane du réticulum, la SREBP cleavage-activity protein ou SCAP. La formation du complexe est assurée par l'interaction des deux extrémités COOH-terminales de ces protéines.

La SCAP joue un double rôle : celui de cargo protéique puisqu'elle escorte le précurseur SREBP du réticulum endoplasmique vers le Golgi où ce dernier sera clivé par les deux protéases SP-1 et SP-2, et celui de détecteur de la concentration intracellulaire du cholestérol (*cholesterol sensor*) puisqu'elle possède un domaine se liant au cholestérol.

Deux autres protéines Insig-1 et Insig-2, également ancrées dans la membrane du réticulum endoplasmique, interviennent pour contrôler l'activation de SCAP selon les concentrations locales de cholestérol. Lorsqu'elles sont élevées, ces deux protéines se lient à SCAP et inhibent l'interaction de cette protéine avec SREBP-2. A l'inverse, Insig-1 et Insig-2 se dissocient de SCAP lorsque les concentrations de cholestérol diminuent, levant ainsi l'inhibition de SCAP qui s'associe à SREBP-2.

Le complexe ainsi formé migre dans la membrane de l'appareil de Golgi où s'exercent les activités protéolytiques de SP-1 et de SP-2 libérant un peptide terminal de SREBP-2. Ce

peptide correspond à un facteur de transcription qui s'associe avec des éléments de réponse *sterol regulatory element* ou SRE, présents dans les promoteurs de certains gènes, dont celui du LDL (B/E)-récepteur.

L'association des SREBP-2 libres avec SRE stimule la transcription du gène du LDL (B/E) récepteur induisant une augmentation de la synthèse de ce récepteur. Cette surexpression du LDL (B/E)-récepteur à la surface des hépatocytes augmente la capture des LDL par ces cellules.

Enfin, le foie dégrade les LDL en molécules élémentaires (cholestérol, acides gras, acides aminés) et élimine le cholestérol dans la bile avec ou sans transformation en sels biliaires. En stimulant la clairance hépatique des LDL, les statines diminuent la durée de vie de ces lipoprotéines dans le plasma, d'où une réduction de la concentration du LDL-cholestérol. [45]

III.2.4. Indication thérapeutique :

III.2.4.1 Prévention des maladies cardiovasculaires :

Chez les patients adultes sans maladie cardiaque coronarienne cliniquement évidente, mais plusieurs facteurs de risque de maladie coronarienne, comme l'âge, le tabagisme, l'hypertension artérielle, taux faible de HDL-C, ou des antécédents familiaux de maladie cardiaque coronarienne précoce, atorvastatine est indiqué pour:

- Réduire le risque d'infarctus du myocarde.
- Réduire le risque d'accident vasculaire cérébral.
- Réduire le risque de revascularisation et l'angine.

Chez les patients diabétiques de type 2, et sans maladie cardiaque coronarienne cliniquement évidente, mais avec des facteurs de risque multiples de maladie coronarienne, comme la rétinopathie, albuminurie, le tabagisme ou l'hypertension, atorvastatine est indiqué pour :

- Réduire le risque d'infarctus du myocarde.
- Réduire le risque d'accident vasculaire cérébral.

Chez les patients ayant une maladie cardiaque coronarienne cliniquement évidente, atorvastatine est indiqué pour :

- Réduire le risque de non-fatal infarctus du myocarde.
- Réduire le risque d'AVC mortels et non mortels.
- Réduire le risque de revascularisation.
- Réduire le risque d'angine.

III.2.4.2. Hypercholestérolémie :

Atorvastatine est indiquée en complément d'un régime pour réduire les taux élevés de cholestérol total, de LDL-cholestérol, d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les hyperlipidémies mixtes (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson).

Atorvastatine est aussi indiquée pour réduire les taux de Chol-T et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou si de tels traitements sont indisponibles

III.2.5. Contre-indications :

Une maladie hépatique active ou des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques.

- Hypersensibilité à tout composant de ce médicament.
- Grossesse et allaitement : L'athérosclérose est un processus chronique et la cessation de médicaments hypolipémiants au cours de la grossesse devrait avoir peu d'impact sur les résultats du traitement à long terme de l'hypercholestérolémie primaire. Le cholestérol et les autres de la biosynthèse du cholestérol sont des éléments essentiels au développement du fœtus (incluant la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). Depuis l'HMG-CoA réductase la synthèse du cholestérol baisse et peut-être la synthèse d'autres substances biologiquement actives dérivées du cholestérol, ils peuvent nuire au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Par conséquent, l'HMG-CoA réductase est contre-indiqué pendant la grossesse.

III.2.6. Posologie et administration:

Le patient doit être placé sur un régime hypocholestérolémiant avant de recevoir atorvastatine et devrait continuer sur ce régime pendant le traitement.

III.2.6.1. Hypercholestérolémie (hétérozygote familiale et non familiale) et la dyslipidémie mixte (Fredrickson types IIa et IIb) :

La dose initiale recommandée de atorvastatine est de 10 ou 20 mg une fois par jour. Les patients qui ont besoin d'une forte réduction du taux de LDL-C (plus de 45%) peuvent être démarrés à 40 mg une fois par jour. L'intervalle posologique de l'atorvastatine est de 10 à 80 mg une fois par jour. Atorvastatine peut être administrée en une seule dose, à tout moment de la journée, avec ou sans nourriture. La dose initiale et doses d'entretien d'atorvastatine doit

être individualisée en fonction des caractéristiques des patients comme but de la thérapie et de la réponse (suivant les directives du NCEP). Les taux de lipides doivent être analysés dans les 2 à 4 semaines et la posologie ajustée en conséquence.

Puisque le but du traitement est d'abaisser le LDL-C, le NCEP recommande le dosage C-LDL pour lancer et d'évaluer la réponse au traitement. Seulement si le dosage de ce dernier n'est pas disponibles, le dosage du cholestérol totale est utilisé pour surveiller la thérapie.

III.2.6.2. Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques (10-17 ans) :

La dose initiale recommandée de l'atorvastatine est de 10 mg / jour, la dose maximale recommandée est de 20 mg / jour (doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population de patients). Les doses doivent être individualisées en fonction de l'objectif de la thérapie recommandée du NCEP Panneau de pédiatrie [46]. Les réglages doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus.

III.2.6.3. Hypercholestérolémie familiale homozygote :

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour. Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese du LDL-cholestérol) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

III.2.6.4. L'administration concomitante traitement hypolipidémiant :

L'atorvastatine peut être utilisée en combinaison avec une résine fixant les acides biliaires pour effet additif. La combinaison d'inhibiteurs de HMG-CoA réductase et les fibrates doit généralement être évitée.

III.2.6.5. Posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale :

Maladie rénale ne modifie pas les concentrations plasmatiques de LDL-C, ni de réduction de l'atorvastatine, ainsi, ajuster la posologie chez les patients présentant une dysfonction rénale n'est pas nécessaire.

IV.2.6.6. Posologie chez les patients prenant de la cyclosporine, la clarithromycine ou une combinaison de ritonavir plus saquinavir ou lopinavir + ritonavir :

Chez les patients prenant de la cyclosporine, le traitement doit être limité à 10 mg d'atorvastatine une fois par jour. Chez les patients prenant de la clarithromycine ou chez les patients vivant avec le VIH qui prennent une combinaison de ritonavir +saquinavir ou le lopinavir et le ritonavir, pour des doses de 20 mg d'atorvastatine dépassant évaluation clinique appropriée est recommandée pour s'assurer que la dose la plus faible nécessaire d'atorvastatine est employée.

CHAPITRE IV : LES EFFETS INDÉSIRABLES ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

IV.1.les effets indésirables :

Les statines ont bénéficié d'un essor sans précédent dans le domaine de la prévention des maladies cardiovasculaires. Cependant, du fait de leur utilisation au long cours et de leur but préventif vis-à-vis de ces maladies, elles doivent faire preuve d'un profil de tolérance irréprochable.

Avec l'augmentation importante des prescriptions de statines, on a vu apparaître parallèlement une augmentation des notifications d'effets indésirables. Le retrait de la cériavastatine en août 2001 ne fait que démontrer que les statines sont loin d'être des molécules anodines. Comme avec tout médicament, il existe toujours un risque néfaste associé à l'effet thérapeutique recherché.

Le but de ce chapitre est de définir les principaux effets indésirables et interaction médicamenteuse de l'atorvastatine.

IV.1.1. Les différents types d'effets indésirables de l'atorvastatine :

IV.1.11.Effets indésirables musculaires :

Les effets musculaires des statines correspondent aux effets les plus préoccupants de ces médicaments. Ils sont connus depuis les débuts de leur utilisation clinique et ont largement défrayé la chronique à l'occasion du retrait de la cériavastatine du marché mondial le 8 août 2001. Cette statine a été à l'origine de rhabdomyolyses sévères dont au moins une centaine de cas de par le monde, d'évolution fatale.

Les myalgies survenant sous atorvastatine sont relativement fréquentes, généralement réversibles en 2 à 3 semaines après arrêt du traitement. Sur le plan symptomatique, il s'agit de douleurs musculaires diffuses, affectant plus volontiers les muscles proximaux, avec sensation de faiblesse musculaire et de tension douloureuse des muscles.

Une atteinte musculaire caractérisée sous le terme de myopathie, associée aux symptômes précédents une élévation significative des enzymes musculaires, les CPK (Créatine Phosphokinase), supérieures à 10N (10 fois la normale).

La rhabdomyolyse correspond à un syndrome lié aux conséquences d'une destruction du muscle strié, avec libération de quantités importantes de myoglobine. Elle peut être asymptomatique et découverte de façon fortuite à l'occasion d'un bilan biologique avec une élévation très importante du taux sanguin des CPK, souvent au-delà de 30-40N, et de la myoglobine. Sur le plan clinique, myalgies souvent très intenses, crampes et faiblesse musculaire peuvent être observées. Si la lyse musculaire est importante, le tableau clinique

s'accompagne d'un déficit moteur et d'un empâtement musculaire, et peut surtout se compliquer d'insuffisance rénale aiguë qui fait toute la gravité de l'atteinte. En pratique, tout symptôme musculaire inexplicable apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK. Au-delà de 5N, le traitement par statines doit être interrompu. [47]

D'une manière générale, le délai de survenue d'une rhabdomyolyse pour tous les hypolipémiants est de deux à trois mois après le début du traitement. Cependant, des délais extrêmes de deux jours à deux ans existent. Les délais de régression, après interruption du traitement varient de quelques jours à plusieurs mois.

La myotoxicité survenant sous traitement par statine est un effet de classe. En effet elle apparaît avec toutes les molécules. L'incidence des effets secondaires myotoxiques est dose dépendante. Nous verrons dans la deuxième partie que les interactions médicamenteuses susceptibles d'augmenter la concentration en inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase dans le sang sont à l'origine d'une augmentation des effets secondaires.

Un mécanisme a été proposé pour expliquer la toxicité musculaire des statines. L'HMG-CoA reductase a un rôle important dans la synthèse du coenzyme Q10 (ou ubiquinone), substance issue de l'acide mévalonique. L'ubiquinone est un constituant lipidique mitochondrial, de par sa mobilité, elle intervient dans la chaîne respiratoire en recueillant les équivalents réducteurs des complexes flavo-protéiques, et également dans la biosynthèse des glycoprotéines.

Ainsi, lors d'un traitement par atorvastatine, la concentration en coenzyme Q10 sérique est réduite d'environ 30% car l'enzyme est transportée par les LDL, dont la synthèse est inhibée par les statines. Cette baisse de synthèse d'ubiquinone est à l'origine d'un manque d'énergie pour le muscle pouvant entraîner la destruction de myocytes. Ce dernier libérera dans le sang certaines protéines dont les CPK et la myoglobine qui peut bloquer le tubule rénal et provoquer une anurie.[48]

Les données d'essais cliniques ont montré un risque faible à modéré d'effets indésirables musculaires dans les études cliniques. L'incidence des effets indésirables musculaires est de 3 % pour l'atorvastatine. Cependant l'incidence augmente de 0.5% quand d'autres drogues sont administrées concomitamment. [49]

Dans l'essai ASCOT, chez 10 305 patients, 1 cas de rhabdomyolyse est survenu sous atorvastatine *versus* aucun sous placebo. La fréquence des rhabdomyolyses est donc difficile à évaluer. Elle est estimée entre 0.08 % et 0.5 % des patients traités. [50]

IV.1.1.2. Les effets liés à l'hépatotoxicité :

Les médicaments qui sont métabolisés par le foie peuvent provoquer des troubles hépatiques, notamment des élévations des transaminases. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase varient dans leur degré de concentration hépatique. Ceci s'explique par leur différence de lipophilie et de coefficient de partition dans les tissus. Cependant, le degré de dysfonctionnement hépatique associé aux statines semble être similaire lorsqu'il est analysé dans différents essais cliniques et études de tolérance. Une toxicité hépatique est arbitrairement définie par une augmentation des ALAT (Alanine Amino Transferase) et des ASAT (Aspartate Amino Transferase) supérieures à 3 fois la normale sur deux mesures successives. [51]

Cette élévation des transaminases au-dessus de trois fois la normale est dépendante de la dose d'atorvastatine et apparaît dans 0.2% des cas avec l'atorvastatine à 10 mg/j et dans 2.3% des cas à 80 mg/j (taux moyen: 0.7%). Un patient seulement, dans les essais de l'atorvastatine, a développé, en plus de l'augmentation des transaminases, une jaunisse. En général, ces effets toxiques hépatique apparaissent dans les trois premiers mois de traitement, sont asymptomatiques et se résolvent à l'arrêt du traitement. [52]

Lorsque l'atorvastatine a été comparée à la lovastatine ou la simvastatine, on n'a démontré aucune différence de toxicité hépatique entre les différentes molécules. [51]

Dans une autre étude cependant, l'atorvastatine à 80 mg/jour ayant un plus fort pouvoir hypocholestérolémiant a été associée à un plus grand nombre d'élévation de transaminases (3,8%). Dans cette étude on notait que cet effet était plus commun chez la femme que chez l'homme (5,9 pour 1,6 %). Il serait en fait lié au degré de baisse du cholestérol. [53]

IV.1.1.3. Effets oculaires :

Les agents qui interrompent la synthèse du cholestérol au niveau d'une des dernières étapes ont été responsables d'opacification du cristallin chez les animaux et les humains. De ce fait une attention particulière a été portée aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur leur rôle éventuel dans la formation de cataracte.

Les molécules lipophiles notamment l'atorvastatine peuvent pénétrer beaucoup plus facilement le cristallin que les molécules hydrophiles. Elles sont donc susceptibles d'engendrer plus aisément une opacification du cristallin soit à cause d'une réduction excessive de cholestérol à l'intérieur de la lentille, soit à cause d'une accumulation de la molécule dans le tissu. [51,54]

En se penchant sur les effets indésirables des statines (dont font partie le Tahor ®, le Crestor ® ou encore le Zocor ®), des chercheurs britanniques ont noté un taux significatif de cette maladie chez les personnes sous traitements. Ils ont analysé les dossiers médicaux de 2 millions de personnes dont 50 328 (22,3%) sous atorvastatine durant 5 ans, les résultats ont montré 307 cas de cataractes supplémentaires chez les personnes sous statines par tranche de 10 000 personnes [55]

Le Dr Carolyn Machan (université de Waterloo, Canada) et ses collègues ont utilisé les données d'une vaste étude Canadienne intitulée *Waterloo Eye Study*. Les participants à l'étude (près de 6500) ont été divisés en plusieurs groupes : les diabétiques non utilisateurs de statines (une classe de médicaments anti-cholestérol), les diabétiques utilisateurs de statines et les non diabétiques.

En tenant compte des différents paramètres pouvant influencé les résultats les chercheurs ont constaté que le diabète augmentait le risque de cataracte de 86% à lui seul. L'utilisation de statines augmente le risque de 57%. Selon les chercheurs, l'explication biologique de ces résultats est que *"la membrane du cristallin à besoin de beaucoup de cholestérol pour son développement et pour maintenir sa transparence."* Ils ajoutent : *"Un risque plus élevé de cataracte a été observé chez l'animal comme chez l'homme en cas de déficit génétique en cholestérol et il existe un risque que l'utilisation de statines diminue la disponibilité du cholestérol au niveau de l'œil."*[56]

IV.1.1.4. Les statines et l'apparition du diabète :

De nouvelles données provenant d'une vaste méta-analyse des principaux essais sur les statines suggère que les médicaments LDL-cholestérol augmentent le risque de développer le diabète sucré d'environ 9% Soit 1 cas supplémentaire de diabète pour 225 personnes traitées par statine durant 4 ans estiment les investigateurs, Sur les 13 essais cliniques retenus, 6 seulement avaient déjà évalué l'incidence du diabète. Pour les 7 autres, les auteurs de la méta-analyse ont demandé aux différentes équipes d'investigateurs de procéder à l'évaluation de l'incidence du diabète dans leurs essais respectifs. Sur les 91 140 participants aux 13 essais retenus, 4278 ont développé un diabète au cours d'un suivi médian de 4 ans : 2226 sous statine et 2052 sous traitement comparatif. Soit une augmentation de l'incidence du diabète sous statine de 9 % (IC 95 % : 1,02-1,1), avec une faible hétérogénéité entre les essais. L'analyse en méta régression fait ressortir un risque plus élevé dans les essais ayant les populations les plus âgées.[56]

Une autre méta-analyse a révélé une augmentation significative du risque de diabète associés à l'utilisation des statines dans les hautes doses. En comparaison avec la thérapie dose modérée dans cinq essais sur les statines, les enquêteurs indiquent que le traitement avec des statines à forte dose augmente le risque de diabète de 12%. [58]

L'utilisation des statines chez les femmes ménopausées est associée à un risque significativement accru de diabète sucré, les Nouvelles données de l'Initiative sur la santé des femmes (WHI) indiquent que le risque de diabète est plus élevée que celle suggérée par les études précédentes, les enquêteurs faisant état d'une hausse de 48% du risque de diabète chez les femmes prenant des médicaments hypolipidémiant, cette analyse qui comprenait 153 840 femmes ménopausées âgées de 50-79 an pendant 1990 à 2005 , avec 30% des femmes prenant la simvastatine , 27% en prenant la lovastatine , de 22% en prenant la pravastatine , 12,5% en tenant la fluvastatine , et 8% en prenant l'atorvastatine . Pendant la période d'étude, 10 242 nouveaux cas de diabète ont été signalés.[59]

IV.1.1.5. Les statines et les troubles cognitifs :

Les statines (atorvastatine, pravastatine, simvastatine, etc.), qui sont actuellement le traitement de premier choix contre le cholestérol, sont suspectées d'accélérer le déclin cognitif (mémoire, langage, raisonnement...). Elles pourraient même favoriser la maladie d'Alzheimer. Sans doute parce qu'elles affectent négativement le rapport oméga 3/oméga 6, les principaux acides gras du cerveau. Ceci est potentiellement délétère pour les fonctions cognitives, explique le Dr Michel de Lorgeril, cardiologue et chercheur au CNRS. Pour preuve, deux études de 6 mois, ont montré une altération des fonctions cognitives chez les personnes traitée.

La FDA vient officiellement de reconnaître que ces médicaments provoquent des troubles de la mémoire et des difficultés de concentration, quel que soit l'âge. Ces effets secondaires sont jugés suffisamment sérieux pour que décision soit prise de modifier les notices de ces médicaments. [60]

IV.1.1.6. Les troubles gastro-intestinaux :

L'atorvastatine a une fréquence d'effets secondaires similaire aux autres statines. Des troubles digestifs tels que constipation, flatulence et dyspepsie sont les plus fréquents effets gastro-intestinaux. [52]

IV. 1.1.7. L'atorvastatine et l'insuffisance rénale :

Une équipe de chercheurs canadiens vient de révéler que les statines parmi eux l'atorvastatine, utilisées pour réduire le cholestérol sanguin, font courir un risque pour les reins. Le risque est significatif pour les statines à dose élevée ou dans des formulations les plus puissantes, par rapport aux doses faibles.

L'étude, financée par les Instituts de recherche en Santé du Canada, a été menée par des scientifiques de sept provinces canadiennes. Plus de deux millions de dossiers médicaux de la période 1997-2008 ont été étudiés, provenant de patients du Canada, des États-Unis et de Grande-Bretagne. Plus de 600000 patients prenaient des doses qualifiées d'élevées.

Les résultats de cette étude qui a été publié dans l'édition du 19 mars 2013 du BMJ à montré qu'une personne sur 500 ayant pris des statines à forte dose ou puissantes a été hospitalisée pour des problèmes rénaux dans les deux ans suivant la prescription, pouvant mener jusqu'à la dialyse. Les risques d'hospitalisation pour une maladie aiguë des reins augmentaient de 34 % dans les 120 premiers jours d'un traitement par statines. [61]

IV.1.1.8. Recommandations pour limiter les effets indésirables de l'atorvastatine et des statines : [62]

- Initier le traitement à la dose la plus faible disponible puis poursuivre à dose progressivement croissante jusqu'à l'obtention de:
 - La dose validée dans les essais de prévention
 - L'effet thérapeutique recherché sur le LDL-cholestérol en fonction du risque coronaire global
- Faire un bilan de la fonction rénale et thyroïdienne avant traitement
- Prudence chez les patients à risque d'effets indésirables musculaires (âge avancé, insuffisance rénale ou hépatique, diabète, hypothyroïdie, abus de drogues comme amphétamine, phencyclidine, héroïne ou cocaïne, intervention chirurgicale, traumatisme, abus d'alcool, exercices physiques intenses)
- Surveiller l'apparition d'effets indésirables musculaires; tout symptôme de type douleur ou sensibilité musculaire inexplicée, fatigue musculaire, crampes, doit conduire à un dosage des CPK. Si celles-ci sont supérieures à 5 fois la normale, il faut arrêter le traitement. Sinon, répéter un dosage une semaine plus tard.
- Interrompre le traitement en cas de prescription concomitante d'un macrolide pour la

simvastatine et l'atorvastatine. Ne pas les associer non plus à des inhibiteurs de la protéase du VIH, à la delavirdine, à l'itraconazole, au kétoconazole. Diminuer les doses avec la ciclosporine, le vérapamil, le diltiazem.

- Envisager l'association avec les fibrates qu'en dernier recours dans les hypercholestérolémies réfractaires, avec une surveillance étroite

IV.2. Interaction médicamenteuses :

Les rhabdomyolyses attribuables aux différentes molécules des statines surviennent fréquemment lorsque les concentrations plasmatiques de ces médicaments sont très élevées, notamment au cours d'interactions médicamenteuses. L'atorvastatine présente une faible biodisponibilité du fait d'un premier passage hépatique important, exposant cette dernière à des élévations parfois très importantes de leurs concentrations plasmatiques lorsqu'un autre médicament inhibe ce phénomène de premier passage.

Les interactions médicamenteuses avec l'atorvastatine découlent de leurs propriétés pharmacocinétiques L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4, et elle est également un substrat des transporteurs protéiques tels que le transporteur hépatocyttaire OATP1B1. L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments pouvant induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe. [63]

IV.2.1. Effet de certains médicaments sur la concentration plasmatique de l'atorvastatine :

IV.2.1.1. L'atorvastatine et les inhibiteurs du CYP3A4 :

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, téli-thromycine, clarithromycine, delavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments s'avère nécessaire, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible doivent être envisagées et une surveillance clinique étroite du patient est recommandée.

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (tels que érythromycine, diltiazem, vérapamil et le fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Une majoration du risque de myopathie a été observée lors de l'administration concomitante d'érythromycine et de statines.

Aucune étude d'interaction évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine n'a été réalisée. L'amiodarone et le vérapamil étant tous deux connus pour inhiber l'activité du CYP3A4, leur association avec l'atorvastatine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine.

C'est pourquoi une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient doit être mise en place. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP 3A4.[44]

IV.2.1.2. L'atorvastatine et les inducteurs du CYP3A4 :

L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome P450 3A (tels que l'efavirenz, la rifampicine ou le millepertuis) peut entraîner des diminutions variables de la concentration plasmatique d'atorvastatine. En raison du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A4 et inhibition du transporteur hépatocytaire OATP1B1), l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est conseillée, car une administration séparée dans le temps de l'atorvastatine et de la rifampicine a été associée à une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.

L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est toutefois inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, l'efficacité du traitement doit être particulièrement surveillée.[44]

IV.3.1.3. L'atorvastatine et les inhibiteurs des transporteurs :

Les inhibiteurs des transporteurs (telle que la ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine. L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée. [44]

IV.3.2. Les études mettant en évidence les différentes interactions avec l'atorvastatine :

IV.3.2.1. Avec les anti-acides :

L'anti-acide Maalox® diminue de 34% l'ASC et la Cmax de l'atorvastatine quand il est pris en même temps. [64]

IV.3.2.2. Avec la cimétidine (TAGAMET®) :

La co-administration de cimétidine et d'atorvastatine n'altère pas les paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine. Dans une étude, 20 volontaires ont reçu 20 mg d'atorvastatine pendant 2 semaines puis 20 mg d'atorvastatine et 300 mg 4 fois par jour de cimétidine. Les paramètres pharmacocinétiques et l'efficacité sur la baisse du cholestérol ont été similaires que l'atorvastatine ait été utilisée seule ou en combinaison avec la cimétidine. [65]

IV.3.2.3. Avec l'itraconazole :

Dans une étude randomisée en double aveugle, 10 volontaires sains ont reçu 200 mg d'itraconazole ou un placebo une fois par jour pendant 4 jours. Au 4 jour, 40 mg d'atorvastatine ont été ingérés et au 5 jour une dose finale de 200 mg d'itraconazole a été absorbée. L'itraconazole augmente l'ASC de l'atorvastatine de 3.2 fois par rapport à celle sous placebo. L'augmentation de l'ASC variait de 2.4 à 4.3 fois suivant les variations interindividuelles.

Ainsi, bien que l'ampleur de l'interaction entre l'itraconazole et l'atorvastatine soit inférieure à celle de la simvastatine, une augmentation significative des taux d'atorvastatine a été constatée. De ce fait, l'association d'itraconazole et de kétoconazole est contre-indiquée. [66]

IV.3.2.4. Avec l'érythromycine :

La combinaison d'atorvastatine et d'érythromycine augmente la concentration d'atorvastatine à l'état d'équilibre (steady-state) de 40%. [67]

Une précaution d'emploi est nécessaire quand l'atorvastatine doit être associée à l'érythromycine et à la clarithromycine. Nous avons vu par ailleurs que l'atorvastatine était également contre indiquée avec la telithromycine.

IV.3.2.5. Avec les inhibiteurs de la protéase du VIH :

En présence de ritonavir ou de saquinavir, l'ASC de l'atorvastatine augmente de 74%. [68]

Dans une étude de Fichtenbaum et al. [69], l'ASC de l'atorvastatine a augmenté de 79% en présence de ritonavir et de saquinavir. Comme avec la simvastatine, une telle interaction est contre-indiquée. Il en est de même avec la delavirdine.

IV.3.2.6. Avec le gemfibrozil :

Le premier cas de rhabdomyolyse associé à l'atorvastatine a été notifié en 1998. La patiente avait une concentration en triglycérides supérieure à 3000 mg/dL (37.26 mmol/L) même après un traitement par le gemfibrozil à 600 mg/jour. L'atorvastatine à 10 mg/jour a été ajoutée au traitement. Après environ 3 semaines de traitement, la patiente a développé des myalgies accompagnées d'une concentration en CPK de 4633 UIL. Les symptômes ont disparu en deux semaines après l'arrêt des deux médicaments. [70, 71]

L'association de l'atorvastatine aux fibrates augmente donc le risque d'effets indésirables musculaires et est donc déconseillée.

IV.3.2.7. Avec la ciclosporine :

La ciclosporine augmente l'ASC de l'atorvastatine de 6 fois. [62]

IV.3.2.8. Avec la digoxine (DIGOXINE Nativelle®) :

Des doses multiples d'atorvastatine augmentent les taux de digoxine d'environ 20%. [65] Dans une étude, 24 volontaires sains ont reçu 0.25 mg de digoxine pendant 20 jours, seule pendant 10 jours et associée à 10 ou 80 mg d'atorvastatine pendant les 10 jours suivants. 10 mg d'atorvastatine n'ont pas changé les concentrations de digoxine. Par contre 80 mg d'atorvastatine ont provoqué une augmentation de 20% de la Cmax et de 15% de l'ASC Cette interaction serait liée à l'inhibition de la P-glycoprotéine dont la digoxine est un substrat. [72]

IV.3.2.9. Avec la warfarine :

Une étude a notifié que l'atorvastatine n'avait pas d'effet important sur le temps de prothrombine chez 12 patients recevant de la warfarine. Les auteurs ont conclu que des ajustements de dose de warfarine n'étaient pas nécessaires quand l'atorvastatine était utilisée en même temps. [73]

IV.3.2.10. Avec les estrogènes :

L'atorvastatine a été décrite comme augmentant les taux d'estrogènes dans le sang quand elle était prise avec des contraceptifs oraux contenant des estrogènes. [74]

IV.3.2.11. Avec le jus de pamplemousse :

Le jus de pamplemousse augmente la concentration maximale et l'ASC de l'atorvastatine acide de trois fois. [75]

IV.3.2.12. Avec la nourriture :

La prise de nourriture peut diminuer la biodisponibilité de l'atorvastatine de 13% à 20%. [75]

IV.3.2.13. Acide fusidique :

Aucune étude d'interaction entre l'atorvastatine et l'acide fusidique n'a été réalisée. Comme avec les autres statines, en cas d'association d'atorvastatine et d'acide fusidique, des événements musculaires, incluant des rhabdomyolyses, ont été rapportés depuis la commercialisation. Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Une surveillance étroite des patients doit être mise en place et le traitement par atorvastatine devrait être temporairement suspendu.[43]

Partie pratique

CHAPITRE V

RÉALISATION PRATIQUE

DE L'ÉTUDE

V.1. Introduction :

Les essais cliniques sont des essais primordiaux dans l'invention d'un médicament, et font partie intégrante de l'AMM. Tout en ayant à l'esprit que lancer un médicament dans le marché ne l'écarte pas de tout effet indésirable non apparent lors des essais cliniques.

C'est justement le sujet de la phase 4 des essais cliniques qui étudie la pharmacovigilance ; puisque l'atorvastatine est prescrite aux malades de façon chronique cela nous porte à être plus vigilant et prudent en matière de suivi.

Cependant certaines études révèlent d'importants effets indésirables de l'atorvastatine ; ce qui nous pousse à chercher d'autres alternatives afin d'avoir la même protection sans effets nuisibles pour la santé.

Le régime méditerranéen a démontré sa valeur non seulement pour le contrôle de poids mais aussi pour la prévention de certains cancers et tout simplement de procurer une vie pleine de santé et d'harmonie.

On a pu calculer la fréquence des personnes dyslipédymiques au niveau du service à partir du registre d'enregistrement durant 6 mois (01 novembre 2012 au 01 mai 2013). Elle est de 46 %, ce chiffre est très inquiétant.

Pour toutes ces raisons on a choisit de comparer l'efficacité de l'atorvastatine avec l'effet d'un régime méditerranéen sur les dyslipidémies d'une population de la région de Tlemcen

V.2. But de l'étude :

C'est d'orienter certains patients vers des mesures hygiéno-diététiques avec une alimentation orientée au lieu de la prescription automatique des statines en prévention primaire et la sensibilisation des médecins traitants sur la gravité et l'importance des effets indésirables des statines à fin de mettre en place un protocole de surveillance des effets des statines par la suite.

V.3. Matériels et méthodes :

V.3.1. L'objectif principal :

Est de démontrer que l'efficacité des mesures hygiéno-diététiques spécifiques avec une alimentation type méditerranéenne, est comparable à celle de la prise en charge par les statines.

V.3.2. Les objectifs secondaires :

- Evaluer d'une façon subjective la fréquence des effets indésirables de l'atorvastatine chez les patients dyslipidémiques.
- Déterminer la fréquence de la dyslipidémie au niveau du laboratoire de biochimie du CHU de Tlemcen allant du 1 novembre jusqu'à 1 mai 2013.
- Sensibiliser les malades par le risque d'atteintes cardiovasculaires engendré par plusieurs facteurs dont la dyslipidémie non traitée.
- Sensibiliser les malades par l'importance des mesures hygiéno-diététiques afin de rétablir une confiance en celles-ci et mettre en évidence le régime méditerranéen comme une bonne initiation vers une alimentation plus saine.

V.3.3. Type d'étude :

C'est une étude observationnelle, analytique, ouverte, prospective visant à comparer le taux du LDL-C et HDL-C chez les patients dyslipidémiques.

V.3.4. Population de l'étude :

Ce sont des malades présentant une dyslipidémie type hypercholestérolémie récemment découverte dont un groupe a été mis sous traitement soit un comprimé d'atorvastatine le soir à des doses faibles de 10 mg et un autre groupe a été orienté à suivre un régime type méditerranéen avec une activité physique régulière.

Tous les participants avaient déjà un LDL supérieur à 1.3 g/l, aucun des patients n'avait des antécédents cardio-vasculaires.

- **Les critères d'inclusions :**

Se sont des malades dyslipidémique qui effectuent leurs analyses au niveau du laboratoire de biochimie du CHU Tlemcen.

Age : 18 à 70 ans.

Sexe confondu.

- **Les critères de non inclusion :**

Sujets soumis à un changement thérapeutique (statine ou autre) durant la période d'étude.

Sujets ne respectant pas leur rendez-vous durant leur suivi.

Le non respect du régime méditerranéen ou la prise quotidienne de l'atorvastatine.

Sujets ayant un taux de triglycéride supérieur à 3.5g/l.

Tout sujet qui ne prend pas le Tahor à 10 mg comme hypolipémiant.

- **Les critères d'exclusion :**

Sujets âgés de plus de 65 ans.

Sujets âgés de moins de 18 ans.

Sujets qui ont déjà commencé à prendre l'atorvastatine ou autre statine.

Sujets qui ont déjà eu un accident cardio-vasculaire.

Sujets ayant une hypertension artérielle non traitée, cancer hépatique, maladie rénale

La femme enceinte.

V.4. Le groupe sous régime :

V.4.1. Le régime méditerranéen ou régime « crétois » :

Le régime méditerranéen, également appelé régime crétois ou diète méditerranéenne est une pratique alimentaire traditionnelle dans plusieurs pays autour de la mer Méditerranée caractérisée par la consommation en abondance de fruits, légumes, céréales et huile d'olive et une consommation faible de viande et produits laitiers.

Ce régime en vogue se montre alors très séduisant, autant sur un plan économique que dans un domaine de santé publique.

V.4.2. Les caractéristiques de cette alimentation sont donc les suivantes:

- Les calories sont principalement apportées par des glucides complexes et l'huile d'olive.
- Les protéines sont apportées surtout par les poissons et une faible consommation de viande en général
- Les graisses consommées contiennent peu d'acides gras saturés et sont apportées essentiellement par le poisson, l'huile d'olive et de colza céréales, légumes et fruits frais sont abondants et variés

Les bienfaits de l'alimentation équilibrée proposée par le régime Crétois ne pourront remplir véritablement leur office que si on respecte certaines règles d'hygiène élémentaires, à savoir trois repas par jour, matin, midi et soir.

Dans notre étude le groupe sous régime a été orienté vers le régime méditerranéen grâce à des conseils que nous avons donnés.

D'abord on a conseillé le malade à prendre 3 repas par jour tout en évitant le grignotage ainsi de respecté les mesures alimentaires données en résumé dans le tableau ci-dessous. (Tableau 6)

On a exclu les acides gras poly saturés tel friture viandes grasses œufs pâtisseries et en privilégiant les fruits et les légumes cuits à la vapeur, et en intégrant dans l'alimentation de l'huile d'olive à raison de 10ml par jour, du citron frais à raison d'un citron sous forme de jus, ou en assaisonnement en salade ou dans la soupe, ainsi que la prise quotidienne d'au moins 2 tasses de thé vert; les groupes doivent pratiquer une marche de 50mn par jour.

Tableau6 : le profil diététique du régime méditerranéen.

Nombre de calorie par jour	2000 à 2200 calories
<p align="center">Aliments interdits</p>	<p>Beurre, crème, lait entier et demi écrémé, concentré</p> <p>Crème fraiche</p> <p>Viandes grasses : mouton, agneau, bœuf, poule</p> <p>Charcuterie</p> <p>Fromages gras</p> <p>jaune oeufs</p> <p>Fritures, frites chips</p> <p>Fromages</p> <p>Abats</p> <p>Viennoiseries, pâtisseries</p> <p>Chocolat, biscuits</p> <p>Glaces</p> <p>boisson gazeuse et jus de fruits industrialisé</p>
<p align="center">Aliments à consommer avec modération</p>	<p>Le pain</p> <p>Le poisson 2 à 3 fois par semaine : privilégier thon, maquereau, saumon, sardine.</p> <p>Le poulet</p> <p>Le lait écrémé</p>
<p align="center">Aliments à consommer obligatoirement</p>	<p>L'huile d'olive à raison de 10ml par jour</p> <p>1^e assiette de salade dans les 2 principaux repas</p> <p>5 fruits et légumes par jour</p> <p>Citron frais</p> <p>2 tasses de thé vert</p>

V.5. Groupe sous atorvastatine :

Les participants ont été invités à prendre 1 capsule de 10 mg d'atorvastatine de la même spécialité (Tahor) par jour le soir pendant les 28 jours de l'étude et de retourner au laboratoire pour faire un deuxième bilan lipidique.

- **Justification du choix de l'atorvastatine et du délai de quatre semaines pour la réalisation du deuxième bilan lipidique :**

L'atorvastatine est la molécule la plus vendue au monde notamment en Algérie par rapport aux autres statines c'est pour cette raison qu'on a ciblé cette molécule au lieu des autres statines.

L'effet thérapeutique de l'atorvastatine est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant atteint après 4 semaines de traitement.

Facteur étudié: c'est l'étude de l'effet d'un régime méditerranéen par rapport à la prise de l'atorvastatine en prévention primaire.

Critère de jugement: la variation des taux du LDL-C, cholestérol total, triglycérides et du HDL-C.

V.6. Planification de l'étude:

V.6. 1. Calendrier:

L'étude a duré 6 mois (01 novembre 2012-01 mai 2013).

Le suivi des patients s'est effectué sur une période de 4 semaines

Le traitement statistique des données a commencé la fin Mai.

V.6. 2. Lieu d'étude :

L'étude a été effectuée au niveau du service de biochimie du CHU Tlemcen.

V.6. 3. Gestion des Données:

Le recueil des données concernant le malade et ses antécédents s'est fait d'une manière active avec les malades eux mêmes. Ces données sont mentionnées dans un questionnaire qui comprend :

➤ **Partie identification :**

▪ **Données sociodémographiques:**

- Nom
- Prénom
- Age
- Sexe
- Adresse
- Profession
- Etat marital
- Numéro de téléphone

➤ **Corps du questionnaire :**

▪ **Antécédents médicaux :**

- Diabète avec type 1 ou 2
- Antécédents cardiovasculaires personnels
- Antécédents dyslipidémiques familiaux
- Pathologie rénal
- dysthyroïdie

▪ **Données hygiéno-diététiques :**

- Suivi du régime diététique avec la durée
- Suivi d'une activité physique
- Poids, taille et indice de masse corporelle
- Obésité
- tabagisme

▪ **Donnée médicamenteux :**

- Médicaments pris le patients et leur posologie

▪ **Donnée sue le bilan lipidique**

- Bilan lipidique avant et après le régime méditerranéen ou la prise de l'atorvastatine.

Un exemplaire de ce questionnaire est présenté en **ANNEXE 01**.

Considérations éthiques : les patients ont été informés du geste et seuls ceux qui ont donné leur accord ont été acceptés dans l'étude.

V.7. Matériels utilisés :

V.7.1. Les conditions du prélèvement :

Pour une meilleure standardisation, le sujet a été en position assise depuis au moins 15 minutes avant le prélèvement et soumis à un minimum de stress.

Le prélèvement sanguin a été effectuée sur un tube héparine pour le dosage du cholestérol et les triglycérides et sur un tube sec (sans anticoagulant) pour le dosage des fractions lipidiques et ceci entre 7h30 du matin jusqu'à 10h00 chez des patients à jeun pendant 12 heures au minimum avec un régime de 7 à 10j sans repas copieux de lipides.

V.7.2. Manipulateurs :

Les différentes tâches réalisées depuis le prélèvement sanguin jusqu'à la mise en place des échantillons dans l'automate ont été réalisées par les deux manipulateurs Bouchaour Abdelkhalik et Hamoum Nadjib afin de minimiser toute variations ou erreur induite par le manipulateur.

V.7.3. Sérotèque :

A fin d'éviter toute confusion les tubes sont isolés dans un portoir dont on a désigné chaque tube par un nom, prénom et un numéro d'enregistrement sachant que tous les renseignements de patients ont été reportés sur un registre, ainsi au niveau de la programmation du logiciel de l'automate.

V.7.4. Centrifugation :

Les tubes ont été centrifugés dans une centrifugeuse type HUMAX14K avec une vitesse de 3000 tour par minute pendant une durée de 5 minute puis les sérums ont été décantés dans des tubes secs à l'aide d'une micropipette pour la phase du dosage.

Remarque :

▪ Avant la phase de la centrifugation, il faut d'abord attendre que le sang soit complètement coagulé c'est-à-dire au minimum 30 à 60 minutes à température ambiante.

▪ on doit aussi tenir compte de la qualité du surnageant : sérum doit être claire c'est-à-dire avec un faible taux de VLDL et chylomicron, s'il est lactescent le patient n'a pas respecté son régime le dosage n'est pas possible.

V.7.5. Dosage du cholestérol :

Il se fait par le moyen de l'automate CX9 BECKMAN COULTER disponible au niveau de service de biochimie et les réactifs utilisés appartiennent au BIOSYSTEME.

Dans une première réaction, les esters de cholestérol sont hydrolysés en cholestérol libre par une cholestérol estérase. Les cholestérols estérases manifestent une spécificité d'espèce et certaines d'entre elles hydrolyse mal le cholestérol estérifié à l'acide acétique ou à l'acide arachidonique. Dans une deuxième étape, le cholestérol, qui est maintenant entièrement sous forme libre réagit avec l'oxygène en présence de cholestérol oxydase pour donner de la cholestenone et du H₂O₂. La cholestenone est une forme oxydée de cholestérol, dans laquelle la fonction hydroxyle en position 3 est convertie en fonction cétone.

Dans une troisième étape, le peroxyde formé dans la réaction à la cholestérol oxydase est réduit en H₂O par un indicateur en présence de peroxydase. Au cours de la réaction peroxydasique, l'indicateur, ordinairement incolore, est réduit en forme colorée, qu'on mesure au spectrophotomètre. Dans la plupart des méthodes, la réaction peroxydasique fait appel à la réaction de trinder dans laquelle le peroxyde réagit avec le phénol et du 4-aminophénazone pour donner une quinoneimine qui absorbe entre 480 et 520 nm.



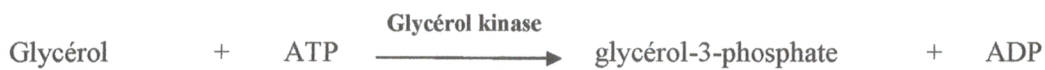
V.7.6. Dosage des triglycérides :

La détermination des triglycérides, exécutée maintenant à l'aide de méthodes enzymatiques, fait appel aux deux étapes fondamentales suivantes :

- Hydrolyse des triglycérides en glycérol et trois acides gras à l'aide de lipases.
- Dosage du glycérol par la glycérol kinase.

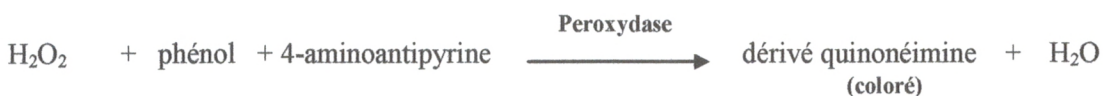
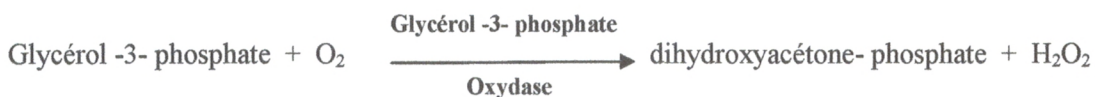
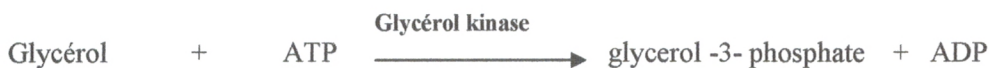
Comme toutes les méthodes reposent sur la détermination de la portion glycérique des triglycérides.

La glycérol kinase catalyse la réaction :



La mesure de glycérol -3- phosphate, de son coté, fait appel à la glycérol -3- phosphate oxydase.

Elle est évaluée par une réaction colorimétrique à l'aide de la peroxydase.



La présence de glycérol dans l'échantillon est une autre cause d'erreur digne de mention. Les conditions susceptibles de faire augmenter le taux de glycérol sont le stress, le diabète, les maladies hépatiques et les traitements à l'aide de préparations contenant du glycérol.

V.7.7. Dosage des HDL-C :

La majorité des techniques de précipitation des lipoprotéines repose sur la propriété de l'apoprotéine B de précipiter en présence de certains agents chimiques. Les techniques par précipitations permettent essentiellement d'isoler les HDL des autres protéines qui toutes refferment l'apoprotéine B. après précipitations et centrifugation, les HDL, qui sont les seules lipoprotéines surnageant, sont estimées directement par leur contenu en cholestérol et sont exprimées en terme de HDL-cholestérol.

Les mélanges héparine-MgCl₂, sulfate de dextran-MhgCl₂ et acide phosphotungstique-MnCl₂ et même le polyéthylène glycol peuvent être utilisés comme agent de précipitation de l'apoprotéine B.

Ce dosage passe par deux étapes : La première étape est manuelle consiste à :

- **Préparation du réactif HDL** : selon la formule

On a procédé tout d'abord à la préparation de 20 ml du précipitant avec :

200 mg dextran sulfate

5ml de MgCl₂

15ml d'eau distillé

10mg d'azide de sodium pour évité toute contamination bactérienne

- **Protocole de dosage :**

On a prélevé 200 de sérum dans un tube sec dans lequel on a ajouté 20 de réactif HDL et après agitation manuel, on a laissé reposer pendant 15 minute puis centrifuger pendant 15 minute à 3.000 tour/minute, puis à l'aide d'une micropipette on a récupère le surnageant qui contient que les lipoprotéines de haute densité HDL

V.7.8. Automate :

Le surnageant ainsi récupéré et le sérum du patient ont été mis dans des godets, le premier (le surnageant) pour le dosage du HDL-C et le deuxième pour le dosage du cholestérol total et les triglycérides.

L'automate arrive à doser les fractions lipidiques grâce à une méthode enzymatique et qui a prouvé sa fiabilité sachant que cette méthode est largement utilisée dans les laboratoires de biochimie

V.7.9. Le calcul des LDL :

Le LDL-C est évalué indirectement à partir de la formule :

$$\text{LDL-C} = \text{cholestérol total} - (\text{HDL-C} + \text{VLDL-C})$$

La détermination du LDL-C suppose que la concentration du cholestérol contenu dans le VLDL soit connue. La mesure du VLDL-C s'appuie sur les propositions suivantes :

- Si les concentrations sont exprimées en g/l, la VLDL renferme 5 fois plus de triglycérides que de cholestérol;
- Le VLDL renferme tous les triglycérides du plasma.

Ces suppositions acceptées, la quantité de cholestérol contenue à l'intérieur du LDL s'obtient par la formule FRIEDEWALD :

$$\text{LDL-C} = \text{cholesterol total} - \left(\text{HDL-C} + \frac{\text{Triglycérides totaux}}{5} \right)$$

L'évaluation du LDL-C est approximative. Elle est même invalidée si le plasma contient des chylomicron, si le taux des triglycérides est supérieur à 3,5 g/l

V.8. Traitement statistique des données:

L'analyse statistique des données a été réalisée par un médecin épidémiologiste par le logiciel **Epi info®** version 7 (2011). Les graphes ont été tracés par **Microsoft Excel 2007** et les résultats ont été exprimés en pourcentage. La comparaison des moyennes entre j-0 et j-30 des différents des fractions lipidiques à été effectuée par le test de « t » student petit échantillons (n=30).

RÉSULTATS

1. Introduction :

63 patients dyslipidémiques ont été recrutés dans l'étude, 33 ont été exclus parce qu'ils n'ont pas revenu pour leur deuxième prélèvement.

Au total, 30 patients ont été inclus dans l'étude. 15 patients étaient sous régime et 15 patients étaient sous atorvastatine.

2. Description de la population d'étude :

2.1. Caractéristiques de la population :

2.1.1. Selon le sexe :

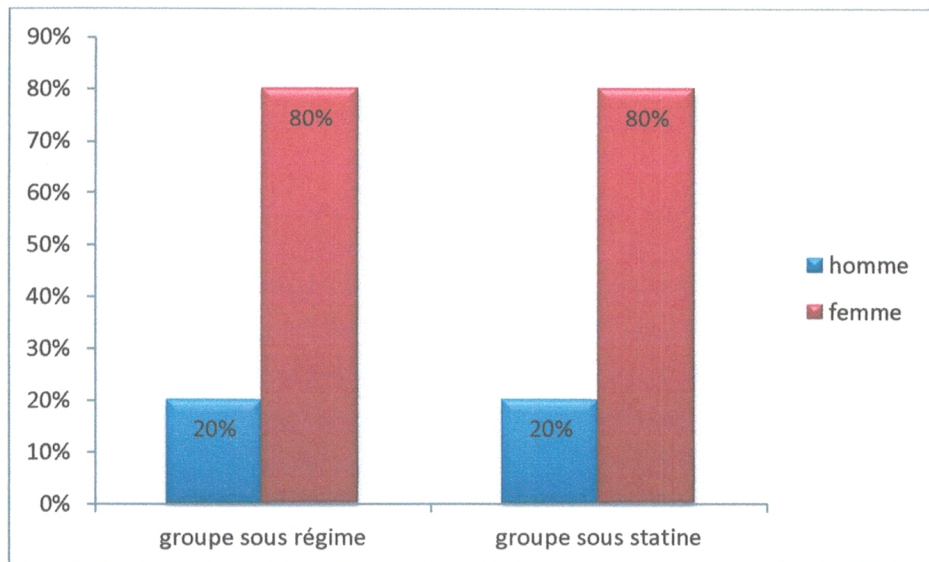


Figure 8 : répartition des patients selon le sexe.

On note une nette prédominance du sexe féminin (*Sex-ratio=4*).

2.1.2. Selon l'âge :

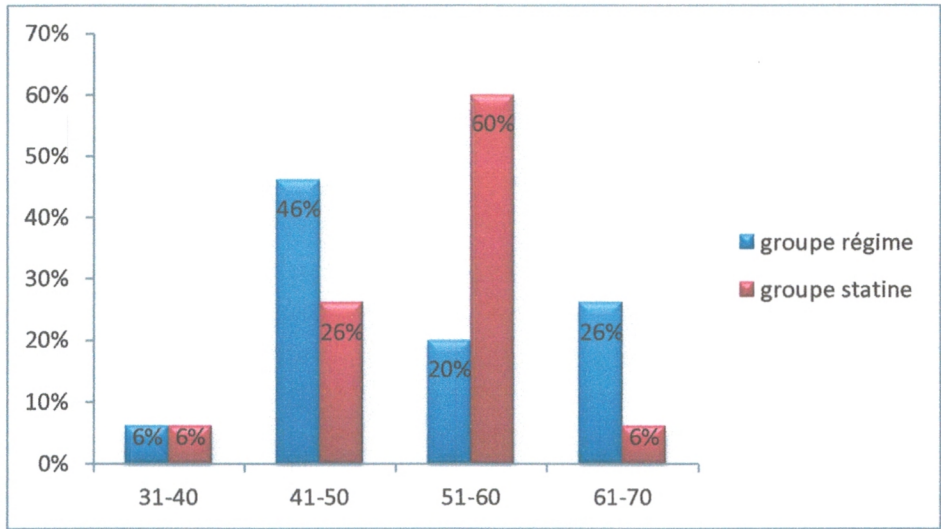


Figure 9 : répartition des patients selon la tranche d'âge.

L'âge moyen de notre population est de 52,23 ans ± 1,54 avec la tranche d'âge prédominante 51 à 60 ans (60%).

2.1.3. Selon le sexe et la tranche d'âge :

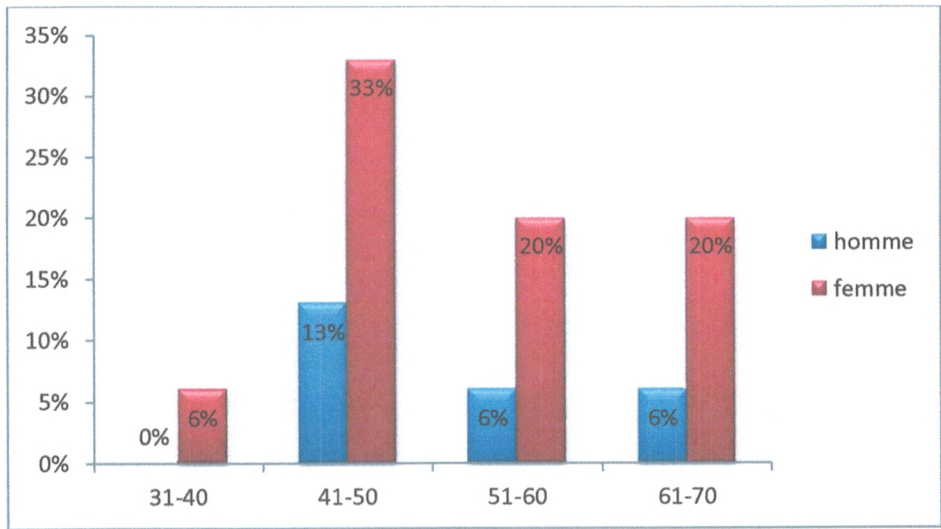


Figure 10 : répartition de la population en fonction du sexe et des tranches d'âge du groupe sous régime.

La tranche d'âge 41-50 est prédominante aussi bien chez les femmes que chez les hommes.

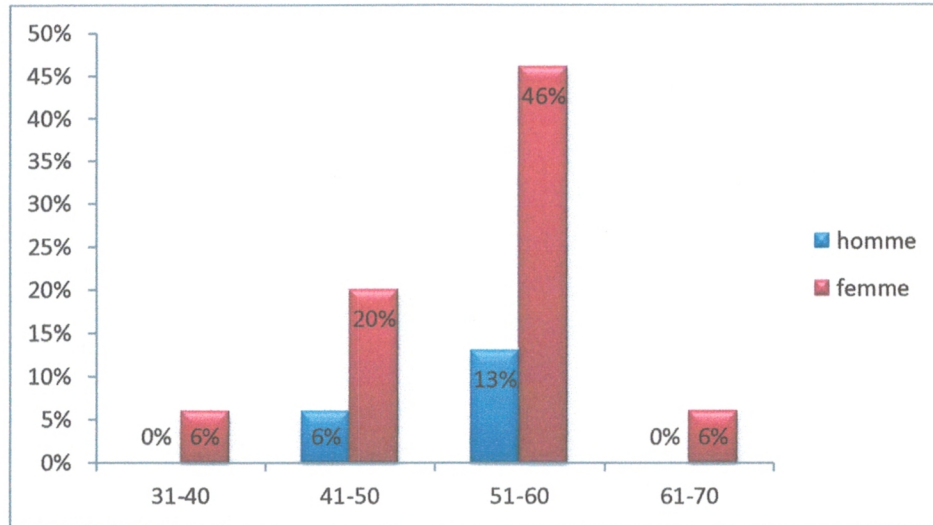


Figure 11 : répartition de la population en fonction du sexe et des tranches d'âge du groupe sous statine.

La tranche d'âge 51-60 est prédominante aussi bien chez les femmes que chez les hommes.

2.1.4. Selon Les antécédents médicaux :

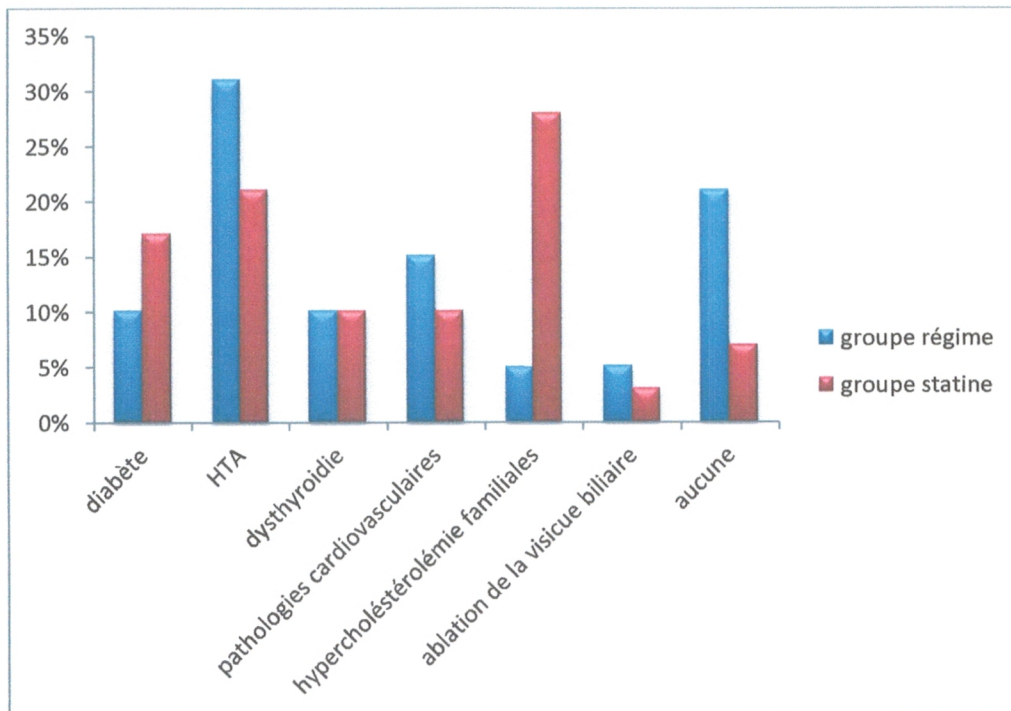


Figure 12 : répartition de la population en fonction des antécédents médicaux.

2.1.5. Selon Les médicaments pris :

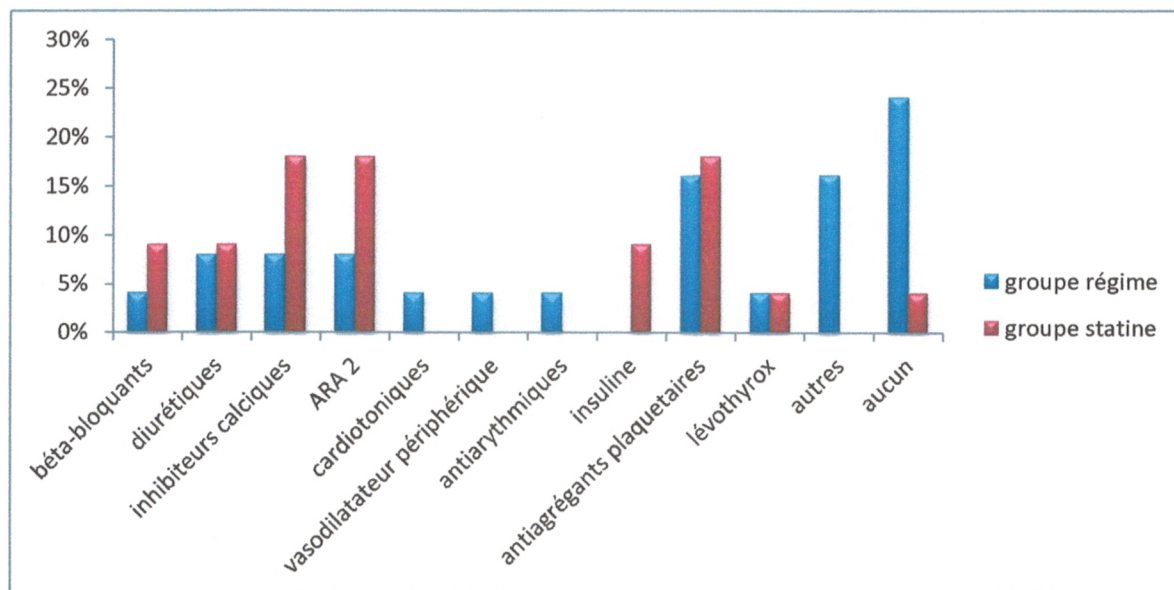


Figure 13 : répartition de la population en fonction des médicaments pris.

3. Description des résultats de l'étude :

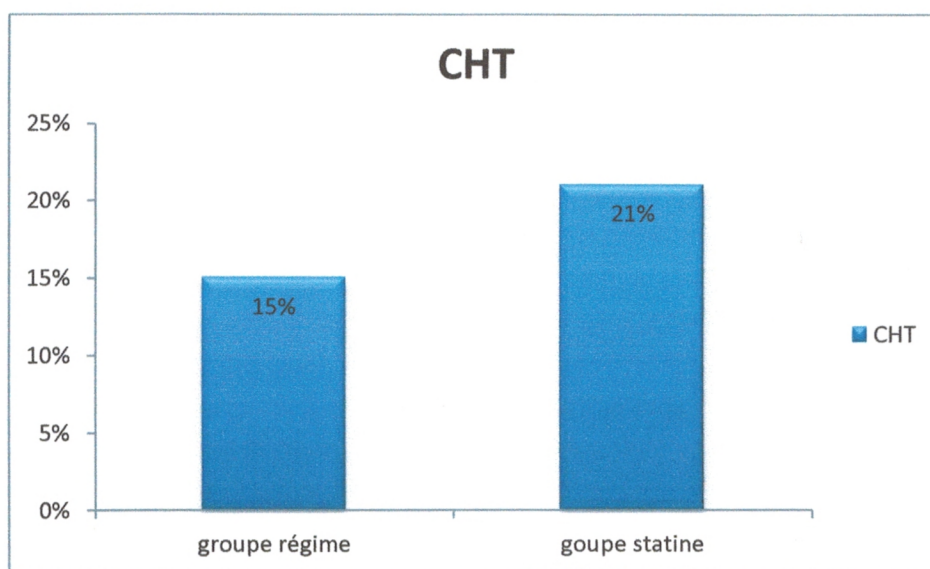


Figure 14 : la diminution du taux de cholestérol total en pourcentage.

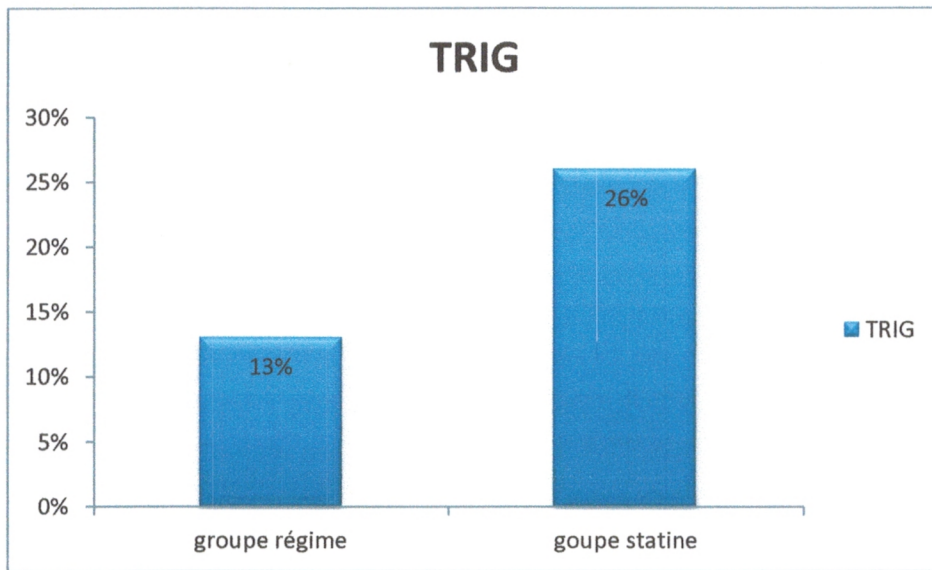


Figure 15 : la diminution du taux des triglycérides en pourcentage.

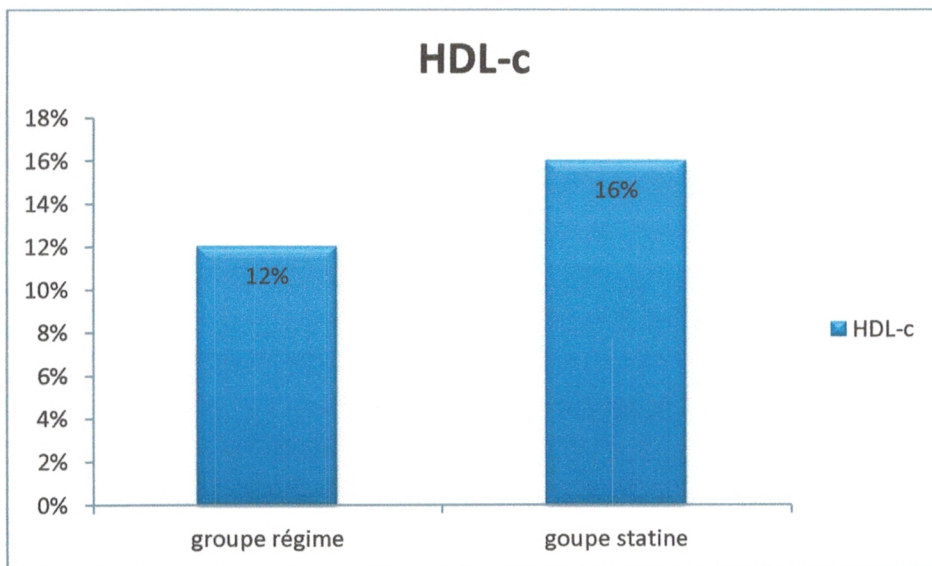


Figure 16 : l'augmentation du taux des HDL-c en pourcentage.

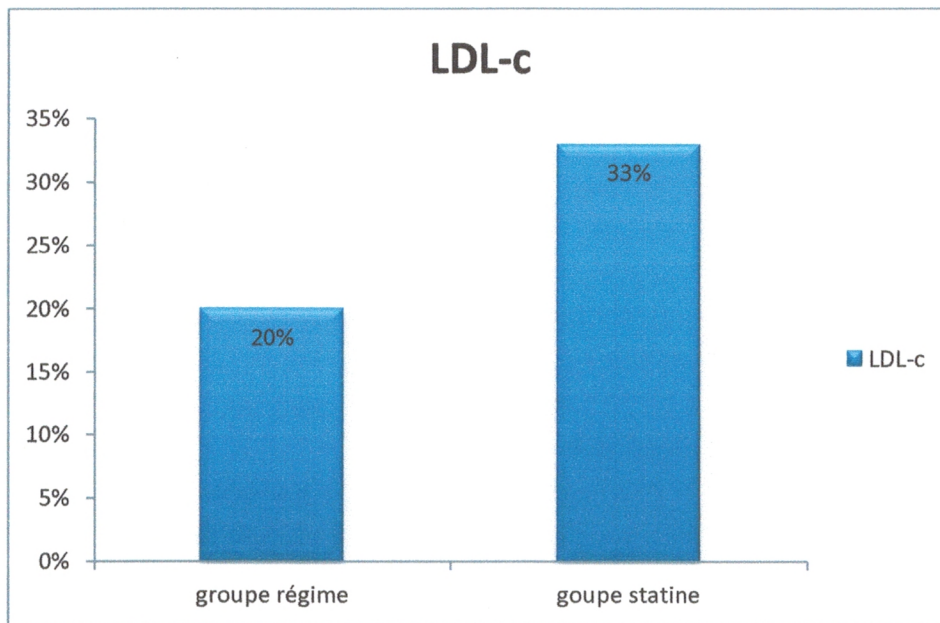


Figure 17 : la diminution du taux des LDL-c en pourcentage.

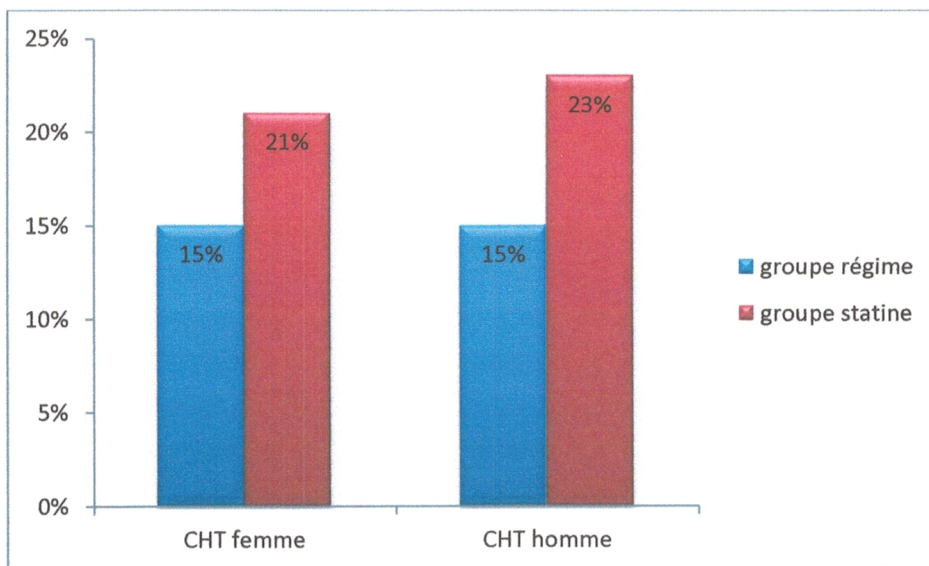


Figure 18 : la comparaison entre la diminution du cholestérol total selon le sexe.

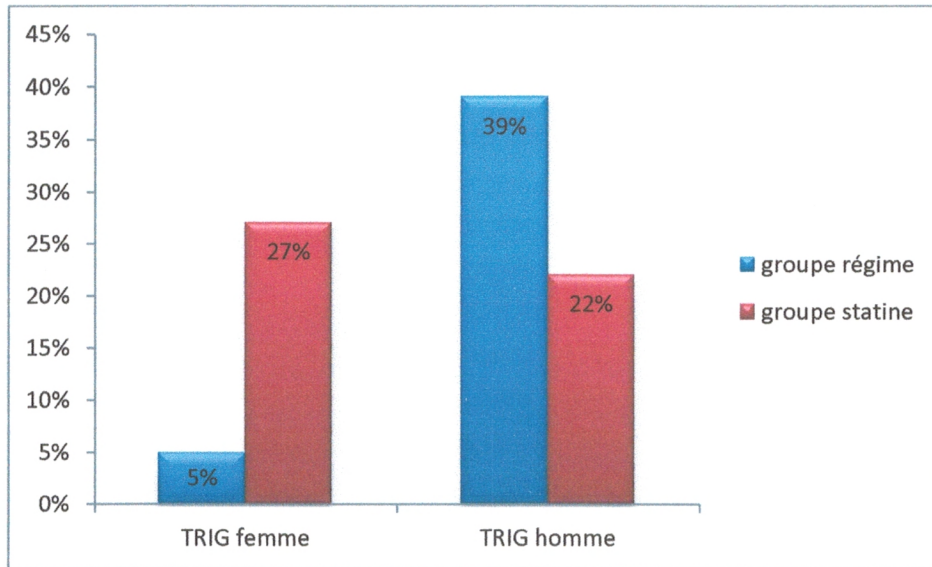


Figure 19 : la comparaison entre la diminution des triglycérides selon le sexe.

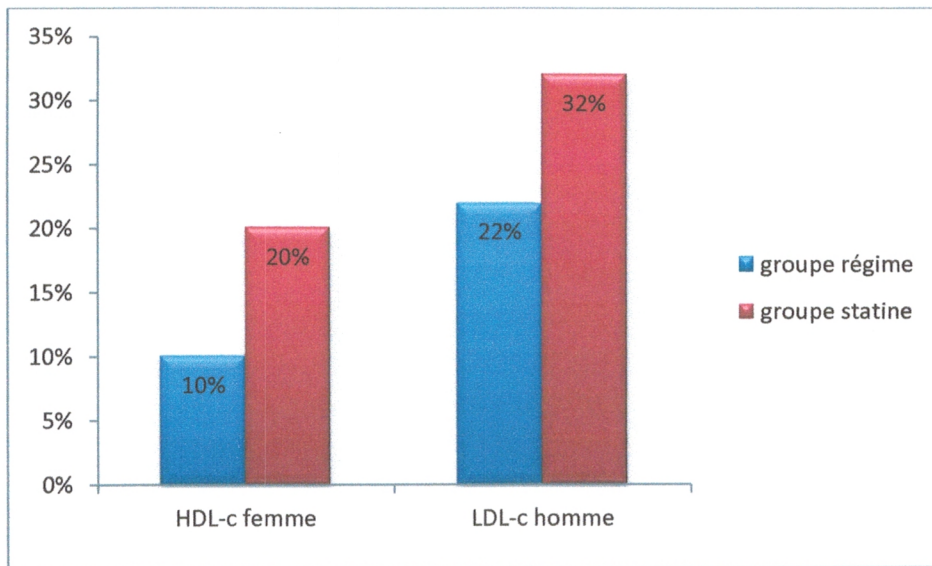


Figure 20 : la comparaison entre l'augmentation de HDL-c selon le sexe.

3. L'analyse statistique :

3.1. Comparaison de la différence des moyennes des taux lipidiques entre les deux groupes :

Tableau 7: comparaison de la différence des moyennes du taux du cholestérol total entre les deux groupes.

	J-0	J-30	Différence	Le test « t » Student	α
Groupe sous Atorvastatine $N_A = 15$	2,56	2,01	0,555	T=1.341(NS)	0,02
Groupe sous Régime $N_b = 15$	2,54	2,15	0,39		

α : risque NS, non significatif. Pour ddl ($N_A + N_b - 2$) = 28 la table t = 2,467

Une absence de différence statistique significative entre les deux groupes à été retrouvé pour la diminution du cholestérol total.

Tableau 8 : comparaison de la différence des moyennes du taux LDL-C entre les deux groupes.

	J-0	J-30	Différence	Le test « t » Student	α
Groupe sous Atorvastatine N_A	1,82	1,21	0,6202	T=2,27(NS)	0,02
Groupe sous Régime N_A	1,82	1,44	0,375		

α : risque NS, non significatif. Pour ddl ($N_A + N_b - 2$) = 28 la table t = 2,467

Pas de différence significative entre les deux groupes pour la diminution du LDL-C.

Tableau 9 : comparaison de la différence des moyennes du taux du HDL-C entre les deux groupes.

	J-0	J-30	Différence	Le test « t » Student	α
Groupe sous Atorvastatine N_A	0,36	0,43	0,075	T=0,56(NS)	0,02
Groupe sous Régime N_A	0,37	0,42	0,047		

α : risque NS, non significatif. Pour ddl ($N_A + N_b - 2$) = 28 la table t = 2,467

Absence de différence significative entre les deux groupes pour l'augmentation du HDL-C.

Tableau 10 : comparaison de la différence des moyennes du taux des triglycérides entre les deux groupes.

	J-0	J-30	Différence	Le test « t » Student	A
Groupe sous Atorvastatine	1,95	1,44	0,512	T=0,991(NS)	0,02
Groupe sous Régime	1,64	1,40	0,2326		

A : risque NS, non significatif. Pour ddl ($N_A + N_b - 2$) = 28 la table t = 2,467

Une absence de différence statistique significative entre les deux groupes pour la diminution des triglycérides.

3.2. Comparaison de la différence des moyennes des taux lipidiques entre les deux groupes en fonction du sexe :

Tableau 11 : comparaison de la différence des moyennes du taux du cholestérol total entre les deux groupes en fonction du sexe.

	Nombre de patient	J-0	J-30	Différence	Le test « t » student	α
Groupe sous régime (femme)	12 (N _A)	2,55	2,16	0,39	1,126(NS)	0,02
Groupe sous atorvastatine (femme)	12 (N _b)	2,58	2,03	0,55		
Groupe sous régime (homme)	3 (N _a)	2,49	2,11	0,38	1,004(NS)	0,02
Groupe sous Atorvastatine (homme)	3 (N _b)	2,51	1,92	0,59		

α : risque NS, non significatif.

Pour ddl (N_A + N_b-2) = 4 la table t = 3,747 (pour le sexe masculin)

ddl (N_A + N_b-2) = 22 la table t = 2,508 (pour le sexe féminin)

Une absence de différence statistique significative entre les deux groupes à été retrouvé pour la diminution du cholestérol total.

Tableau 12 : comparaison de la différence des moyennes du taux du LDL-C entre les deux groupes en fonction du sexe.

	Nombre de patient	J-0	J-30	Différence	Le test « t » student	α
Groupe sous régime (femme)	12	1,83	1,43	0,4	1,90(NS)	0,02
Groupe sous atorvastatine (femme)	12	1,81	1,20	0,61		
Groupe sous régime (homme)	3	1,776	1,48	0,296	4,49(S)	0,02
Groupe sous Atorvastatine (homme)	3	1,82	1,28	0,54		

α : risque NS, non significatif S : significative

Pour ddl (N_A + N_b-2) = 4 la table t = 3,747 (pour le sexe masculin)

ddl (N_A + N_b-2) = 22 la table t = 2,508 (pour le sexe féminin)

Aucune différence statistique significative entre les deux groupes à été retrouvé pour la diminution du LDL-C pour le sexe féminin alors que pour le sexe masculin on note une différence significative entre les deux groupes.

Tableau 13 : comparaison de la différence des moyennes du taux du HDL-C entre les deux groupes en fonction du sexe.

	Nombre de patient	J-0	J-30	Différence	Le test « t » student	α
Groupe sous régime (femme)	12	0,39	0,43	0,04	0,6665(NS)	0,02
Groupe sous atorvastatine (femme)	12	0,39	0,47	0,08		
Groupe sous régime (homme)	3	0,31	0,38	0,07	2,57(NS)	0,02
Groupe sous Atorvastatine (homme)	3	0,24	0,29	0,05		

α : risque NS, non significatif.

Pour ddl ($N_A + N_b - 2$) = 4 la table t = 3,747 (pour le sexe masculin)

ddl ($N_A + N_b - 2$) = 22 la table t = 2,508 (pour le sexe féminin)

Une absence de différence statistique significative entre les deux groupes à été retrouvé pour l'augmentation du HDL-C.

Tableau 14 : comparaison de la différence des moyennes du taux des triglycérides entre les deux groupes en fonction du sexe.

	Nombre de patient	J-0	J-30	Différence	Le test « t » student	α
Groupe sous régime (femme)	12	1,53	1,45	0,08	1,38(NS)	0,02
Groupe sous atorvastatine (femme)	12	1,88	1,37	0,51		
Groupe sous régime (homme)	3	2,04	1,23	0,81	0,479(NS)	0,02
Groupe sous Atorvastatine (homme)	3	2,22	1,72	0,5		

α : risque NS, non significatif.

Pour ddl ($N_A + N_b - 2$) = 4 la table t = 3,747 (pour le sexe masculin)

ddl ($N_A + N_b - 2$) = 22 la table t = 2,508 (pour le sexe féminin)

Une absence de différence statistique significative entre les deux groupes à été retrouvé pour la diminution des triglycérides totaux.

DISCUSSION

C'est une étude analytique observationnelle ouverte qui a été effectuée dans le but de démontrer que les mesures hygiéno-diététiques avec une alimentation type régime méditerranéen est comparable à celle de la prise en charge par les statines. Elle a été réalisée au niveau du service de biochimie du CHU Tlemcen durant la période du 1 novembre 2012 jusqu'à 1 mai 2013.

Il s'agit de la première étude qui traite l'efficacité des statines par rapport à un régime spécifique en Algérie et à Tlemcen se basant sur les éventuelles modifications du LDL et HDL cholestérol, d'où son originalité.

Notre étude nous a permis de démontrer une comparabilité en terme d'efficacité d'un régime méditerranéen par rapport à la prise de l'atorvastatine, ce qui a été confirmé par l'absence de différence significative entre les moyennes des taux lipidiques des patients sous régime type méditerranéen et les patients sous atorvastatine cp 10 mg (*le test de t student*).

On a noté une diminution de 33% du LDL-C et 21% du cholestérol total avec l'atorvastatine de 10 mg. Ces pourcentages sont assez proches de ceux observés avec le régime méditerranéen qui sont de -20 % du LDL-C et -15% pour le cholestérol total, alors que pour les deux groupes on a observé une augmentions similaire du taux du HDL-C (16% sous atorvastatine *versus* 12% sous régime).

Ces données confirment que l'utilisation d'une formulation particulière (l'huile d'olive, citron, thé vert) peut grandement améliorer l'effet anti-cholestérol de l'alimentation et fournir de plus à l'organisme de puissants antioxydants, ce qui est bénéfique pour la prévention de la plaque athéromateuse. Les réductions des taux de lipides sanguins n'étaient pas significativement plus faibles que ceux obtenus avec la dose initiale de l'atorvastatine, la statine la plus commercialisée pour la réduction du cholestérol.

Effectivement, plusieurs études ont démontré une comparabilité de l'efficacité d'un régime spécifique par rapport à la prise d'une statine pour diminuer le taux du cholestérol dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires, on cite les plus importantes.

Une étude américaine montre qu'un régime alimentaire pauvre en graisse et de type végétarien permet de réduire le taux de cholestérol aussi efficacement qu'un traitement par statine. L'essai de quatre semaines a été réalisé sur 46 personnes afin de réduire leur hypercholestérolémie. Un groupe a reçu un régime alimentaire pauvre en graisses saturées, un deuxième le même régime plus un traitement par lovastatine (20 mg/jour) et un troisième un régime riche en stérols d'origine végétale, en protéines de soja, en amandes et en fibres visqueuses. A l'issue des 4 semaines, la réduction du LDL-cholestérol était respectivement 8

%, 30,9 % et 28,6 % dans le premier, deuxième et troisième groupe, l'étude conclue que le régime à la même efficacité que la prise des statines en prévention primaire.[76]

Etude de Toronto a montré que le soja, les amandes, les margarines enrichies, l'avoine et l'orge sont parmi les nourritures les plus efficaces. Selon une étude de l'université de Toronto, dirigée par le professeur David Jenkins, la combinaison de ces nourritures fait baisser le taux du LDL cholestérol d'une manière similaire à l'action d'une médication par une statine. L'auteur et ses collègues ont prescrit un menu de 7 jours comprenant une combinaison de ces aliments à 66 personnes (31 hommes et 35 femmes), d'âge moyen de 59,3 années et ayant un taux de cholestérol de 30 % supérieur aux taux recommandés ; 55 participants ont suivi ce menu pendant une année. Après douze mois, plus de 30 % des participants avaient, avec succès, adhéré au régime alimentaire et avaient abaissé leurs taux de cholestérol de plus de 20%. [77]

Ces deux études rejoignent les résultats trouvés dans notre étude concernant la comparabilité des taux du cholestérol total et du LDL-C trouvé dans les deux groupes après traitement ou régime, ce qui confirme nos résultats.

Cette diminution de 33% du LDL-C avec l'atorvastatine de 10mg rejoint les données de la littérature, différentes études parmi elles l'étude CARDS et ASCOT.

Etude CARDS : 2838 patients des patients hypertendus ayant au moins trois autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire ont pris de l'atorvastatine de 10 mg pendant 3.9 ans et les résultats ont montré une diminution de 38% du LDL-C [78].

ETUDE ASCOT : qui est initialement une étude comparative de différents traitements de l'hypertension artérielle dans laquelle les auteurs ont voulu tester l'efficacité de l'atorvastatine en prévention primaire de l'infarctus du myocarde chez des patients présentant d'autres facteurs de risque mais une hypercholestérolémie modérée. Elle se déroule à la fois au Royaume-Uni et dans les pays scandinaves et concerne 10305 personnes.

Elles auraient du être suivies durant cinq ans mais l'étude a été interrompue au bout d'un peu plus de 3 années par le comité de surveillance. Ce dernier a jugé que le bénéfice apporté par l'atorvastatine était hautement significatif. Ils ont noté une diminution de 29% du LDL-c. Ce taux est comparable aux résultats obtenus par notre étude (33%). [79]

La diminution observée de 20 % du LDL-c et de 15% pour le cholestérol total chez les patients sous régime méditerranéen peut être expliquée par les différents composants alimentaires qui sont tous bien connus pour leurs propriétés anti-cholestérol, des méta-analyses ont indiqué des réductions du taux du LDL-c par la prise du thé vert (-0.08g/l)[80], une autre étude portugaise a noté une diminution du LDL cholestérol qui a baissé chez 90 %

d'entre eux, avec une diminution moyenne de 8,9 % par rapport aux valeurs du début de l'étude. Une augmentation du HDL-c s'est produite chez 69 % des sujets avec une élévation moyenne de 4 %. Alors pour l'huile d'olive, des études ont montré une diminution du cholestérol total de 10% et le cholestérol LDL de 14%[81]. Les différents modes d'action des composantes du portefeuille alimentaire (citron, l'huile d'olive ainsi que le thé vert) peuvent avoir contribué à l'effet additif.

Notre étude et les études menées pour évaluer l'efficacité d'un régime posent des problèmes méthodologiques parmi eux:

- Difficulté du double aveugle.
- Nombre de « perdus de vue » souvent plus important que dans les études médicamenteuses et observance plus aléatoire et difficile à contrôler.
- Difficulté à étudier séparément chaque modification alimentaire (par exemple, la diminution de la consommation de graisses alimentaires s'accompagne automatiquement d'une augmentation du rapport graisses polyinsaturées/saturées.
- Difficulté de l'interprétation de l'effet non univoque des modifications alimentaires qui entraînent parallèlement des modifications de l'hémostase, de la tension artérielle et, éventuellement, du poids.

Concernant la diminution des taux lipidiques selon le sexe, l'analyse bivariée montre une différence significative entre la diminution du taux du LDL-C chez les patients sous régime type méditerranéen et la prise de l'atorvastatine concernant le sexe masculin, ce qui n'est pas le cas pour les autres études (étude américaine et de Toronto). Ceci pourrait être expliqué par la taille de l'échantillon (n=3).

Alors que pour le sexe féminin on n'a constaté aucune différence significative entre les moyennes des bilans lipidiques des patients sous régime type méditerranéen et les patients sous atorvastatine.

Sur 28 patients qui ont été sous atorvastatine on a pu recenser plusieurs types d'effets indésirables d'une manière subjective dont les plus importants :

- 2 cas de troubles musculaires à type de douleur.
- Un seul cas de troubles mémoires.
- Un cas de gêne respiratoire.
- 2 cas de trouble de vision.
- Sachant sur 28 Patients 2 d'entre eux n'ont pas pu supporter le traitement.

L'étude a été réalisée de manière prospective c'est-à-dire un suivi réel des patients dans le temps et non pas à partir des dossiers, ce qui renforce la fiabilité, la précision et la validité des résultats. L'étude prospective nous a également permis de fixer une durée réelle à l'exposition et de ne pas se baser sur des durées aléatoires en rapport avec le dossier médical.

Les deux populations avaient des taux lipidiques comparables au départ (taux du cholestérol total dans le G1=2.54 g/l et G2=2.56 g/l alors que le taux du LDL-C dans les deux groupes est de 1.82 g/l ce qui renforce la fiabilité de nos résultats.

Pour réduire les biais de mesure on a utilisé les mêmes manipulateurs, le même automate pour mesurer les fractions lipidiques de chaque patient. Pour réduire les différences dues au traitement, on a choisi une seule spécialité (TAHOR) et à un seul dosage (10mg).

On aurait bien aimé :

- Que tous les patients consomment le même lot de l'atorvastatine afin d'éviter toutes les fluctuations liées au médicament
- Etre en contact avec le médecin traitant de chaque patient pour mieux connaître le début de la dyslipidémie et rassembler le maximum d'informations concernant leur pathologie or la majorité des patients étaient des externes.
- Exploiter d'autres paramètres, par exemple CPK, CRP, différences de poids entre j-0 et j-30, taille, la pression artérielle pour le suivi et le contrôle des effets indésirables.

Les limites de l'étude concerne une petite taille de l'échantillon et un temps court, fournissant une puissance limitée pour les tests statistiques multivariées. Néanmoins, les résultats suggèrent qu'une alimentation riche en huile d'olive, citron, thé vert peut contribuer efficacement à diminuer le taux du mauvais cholestérol pour les patients en prévention primaire.

Ce travail procure une réflexion sur la dyslipidémie et leurs conséquences néfastes qui menacent la vie de l'être humain. Pour cela, on propose de lancer des messages à travers les medias qui sensibilisent les gens à ce fléau en leur donnant les conseils nécessaires pour une alimentation saine et des recommandations d'hygiène de vie.

A travers cette étude on encourage toute comparaison d'un hypolipimiant avec un régime spécifique.

Les données actuellement disponibles provenant d'essais cliniques démontrent une réduction des risques de maladies cardio-vasculaires avec un régime méditerranéen. Ces données ont été confirmées par l'étude espagnole qui a testé auprès de personnes ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire, l'efficacité de deux régimes méditerranéens, dont l'un des deux, l'huile d'olive était recommandée. Ces régimes étaient comparés à un régime au cours

duquel était recommandé un faible apport de graisses. Le suivi d'un régime méditerranéen par 1000 personnes à risque pendant un an permet d'éviter 3 événements cardiovasculaires majeurs. [82] D'où l'intérêt de se pencher vers un régime méditerranéen et de poser d'autres interrogations sur l'efficacité de ce dernier dans la prévention primaire et secondaire des accidents cardiovasculaires.

CONCLUSION

La Crète est la région du monde où l'on vit le plus longtemps. On savait que l'alimentation était en cause, on sait maintenant pourquoi. Le régime alimentaire des habitants de l'île grecque, riche en légumes et en céréales, protège contre les maladies cardiovasculaires, certains cancers de l'appareil digestif et le cancer du sein. L'alimentation crétoise agit sur trois ressorts: l'équilibre en acides gras, l'index glycémique et le stress oxydatif. Grâce à ce régime, on peut réduire le risque du cancer du tube digestif et les risques de contracter une maladie cardiovasculaire.

L'objectif de cette étude était de démontrer que l'efficacité des mesures hygiéno-diététiques spécifiques avec une alimentation type méditerranéen est comparable à celle de la prise en charge par statines, après six mois de travail nos résultats sont venus pour confirmer qu'ils sont comparable, et on a estimé que notre objectif a été atteint.

Cependant ce régime ne concerne que la population qui a une dyslipidémie légère ou modéré les cas critiques doivent faire l'objet d'une autre étude qui tient en parallèle la survenue d'un accident cardiovasculaire.

L'hypercholestérolémie, l'hyperglycémie, le tabagisme actif et passif, la sédentarité, l'obésité, l'hypertension, les antécédents familiaux, la pilule contraceptive, le stress, le sexe masculin, les traitements de la ménopause, les parodontopathies, les polluants organiques lipophiles (pesticides, furanes, dioxines et PCB), les maladies inflammatoires, l'arythmie et quelques autres, sont des facteurs avérés de risque de maladies cardio-vasculaires.

Enfin, la vie est le principal facteur de risque de maladies cardio-vasculaires, puisque tous ceux qui ont eu la chance de ne pas avoir une maladie à la naissance et qui ne mourront pas d'accident ou de cancer, mourront forcément de quelques artères qui finiront par se boucher et entraîner la dégénérescence d'un organe vital (cerveau, cœur, rein ou autre).

Le LDL cholestérol représente environ 5% de la totalité des facteurs de risque cardio-vasculaire. Depuis plusieurs années, on a constaté que les statines pouvaient diminuer le risque de faire un deuxième accident vasculaire après en avoir fait un premier. Cela est certainement toujours vrai.

Cependant, ces statines, qui représentent donc environ 1% de tout ce que l'on peut faire pour diminuer les risques cardio-vasculaires, ont fait l'objet de 95% des publications médicales dans ce domaine.

Malgré tous ces contes versions les statines ont encore de beaux jours devant elles, car la science mercatique dépasse très largement les sciences biologiques et épidémiologiques.

Bibliographie

- [1]. GRANNER D.K., MAYES P.A., MURRAY R.K., RODWELL V.W. **Précis de biochimie Editions ESKA**, Presses de l'Université LAVAL, 1989.
- [2]. BREWER H., GREGG R., HOEG J., FOJO S. **Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma: an overview**. Clin. Chem. 1988, 34, B4-B8.
- [3]. GOLDBERG A., SCHONFELD G. **Effects of diet on lipoprotein metabolism**. Ann. Rev. Nutr. 1985, 5, 195-212.
- [4]. **Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group**. Risk factor changes and mortality results. JAMA 2002, 248, 1465-1477.
- [5]. **Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group**. Risk factor changes and mortality results. JAMA 1982, 248, 1465-1477
- [6]. BEREZIAT G., CHAMBAZ J., COLARD O., WOLF C. **Les multiples fonctions des phospholipides cellulaires**. Médecine / science 1988, 4, 8-15.
- [7]. POLONOVSKI J. **Biochimie des lipides. Exploration du métabolisme lipidique chez l'Homme**. Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Glandes-Nutrition, 10368 A 10, 3-1989, 24p.
- [8]. MACHEBOEUF M., REBEYROTTE P. **Studies on lipo-protein cenapses of horse serum**. Faraday Discuss. Chem. Soc. 1949, 6, 62-70.
- [9]. FRUCHART J-C, CLAVEY V. **Classification et nomenclature des lipoprotéines plasmatiques humaines**. Information Scientifique du Biologiste 1987, 13, 32-42.
- [10]. FRUCHART J-C., CLAVEY V. **Classification et nomenclature des lipoprotéines plasmatiques humaines** Information Scientifique du Biologiste 1987, 13, 42-45.
- [11]. FREDRICKSON D., LEES R. **A system for phenotyping hyperlipoproteinemia**. Circulation 1965, 31, 321-327.
- [12]. HAVEL R., EDER H., BRAGDON J. **The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum**. J. Clin. Invest. 1955, 34, 1345-1353.

[13] CHAPMAN J., GOLDSTEIN S., LAGRANGE D., LAPLAUD M. **A density ultracentrifugal procedure for the isolation of the major lipoprotein classes from human serum.** J. Lipid Res. 1981, 22, 339-358.

[14]. Joel G. Hardman, Lee E. Limbird. Mc Graw-Hill. **Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments** .9 ème Edition. International Ltd. 1998 p 881-900.

[15] .Denis Doré. **Biochimie clinique.** Edition maloine 1994 p311-331.

[16]. Agence Francaise de securite sanitaire des produits de sante. **Prise en charge du patient dyslipidemique.** Saint Denis La Reine. AFSSaPS. 2005.

[17]. Joel G. Hardman, Lee E. Limbird. Mc Graw-Hill. **Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments** .9 eme Edition. International Ltd. 1998 p 881-900.

[18]. **Endocrinologie** 1er Edition. Georges Hennen. Edition De Boeck universite, 2001 p 76-101.

[19]. Bruckert E, Thomas D. **Les Hypercholestérolémies.** John Libbey Eurotext; 1998.

[20]. M. Le Bras, B. Cariou. **Dyslipidémies.** Rev Prat. janv 2011; 61:93-102.

[21].GIRAL P. **Athérome : anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention.** Rev Prat 1998 ; 48 : 99-106.

[22].PAUL POIRIER, JEAN-PIERRE DESPRES. **Obésité et maladies cardiovasculaires.** Medecine/sciences. 2003 ; 19 (10) : 943-9.

[23].BONNET J., ELIAS A. **Athérosclérose et plaque d'athérome.** Encycl Méd Chir. (Elsevier, Paris), Cardiologie- Angéiologie , , 1997 ; 11-605-A-10, 19 p.

[24].LEONI, J., **Physiopathologie de l'athérosclérose. Mécanisme et prévention de l'athérombose.** Université de Franche-Comté. Besançon., 2001.

[25].TEDGUI A. **Pathogenèse de l'athérosclérose.** Neurologie endocrinologie-Nutrition. Encycl Méd Chir. (Elsevier, Paris). 2001; 10-368-I-10, 7p.

[26].TEDGUI A, CHAPMAN J. **Pathogenèse de l'athérosclérose : théories et mécanismes.** L'Athérosclérose. Masson, 2003; 12: 245-253.

[27].NALBONE GILLES, FRANCK PEIRETTI, MATTHIAS CANAULT, MARIE-CHRISTINE ALESSI. **Lipides peroxydés et réaction immuno-inflammatoire dans l'athérosclérose.** OCL. 2006 ; 13 (5) 337-338.

[28].STEINBERG D., LEWIS A. **Conner memorial lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis.** Circulation 1997 ; 95 (4): 1062-71.

[29] .GIACHELLI CM, LOMBARDI D, JOHNSON RJ, MURRY CE, ALMEIDA M. **Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli in vivo.** Am J. Pathol, 1998; 152(2): 353-358.

[30]. MALLAT Z, TEDGUI A. **Athérosclérose et inflammation.** L'Athérosclérose. Masson, 2003; 15: 291-298.

[31].BRUNEVAL P. **Anatomopathologie de l'athérosclérose humaine.** L'Athérosclérose. Masson 2003; (19): 333-344.

[32].MEGNIEN JL, TOUBOUL PJ. **Incidence pronostique.** L'Athérosclérose. Masson, 2003; 26: 485-496.

[33].DEVULDER B, ALARCON B. **Histoire naturelle de la plaque d'athérosclérose, localisations préférentielles.** Médecine vasculaire. Elsevier Masson, 2004; 11-19.

[34]. FARNIER M. **Place des différentes statines.** Presse Med., 1999, 28, 36, 2002-2010.

[35]. Steinberg, D., Thematic review series: **the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of the controversy.** Journal of lipid research, 2006. 47(7): 1339-51.

[36]. Endo, A. **A historical perspective on the discovery of statins.** Proceedings of the Japan Academy series B, Physical and biological sciences, 2010. 86(5): 484-93.

[37] .Endo, A., **The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors.** 1992. Atherosclerosis. Supplements, 2004. 5(3): 67-80.

[38].BRUN JM. Statines : **une avancée thérapeutique majeure**. Ann Endocrinol., (Paris), 2001, 62, 91-92.

[39]. Schachter, M., **Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update**. Fundamental & clinical pharmacology, 2005. 19(1): 117-25.

[40]. CHRISTIANS U. JACOBSEN W., FLOREN J.C. **Metabolism and Drug Interactions of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors in Transplant Patients: Are the Statins Mechanistically Similar** Pharmacol. Ther., 1998, 80, 1,41-43.

[41]. CHONG P.H., SEEGER LD., FRANKLIN C. **Clinically Relevant Differences between the Statins: Implications for Therapeutic Selection**. Am. J Med., 2001, 111, 5, 390-400.

[42]. OLSSON A. **Statins Therapy and Reductions in Low-Density Lipoprotein Cholesterol: Initial Clinical Data on the Potent New Statin Rosuvastatin**. Am. J. Cardiol., 2001, 87, 5A, 33B-36B.

[43]. OLSSON AG., PEARS J., Mc KELLAR J., MIEAN J., RAZA A. **Effect of Rosuvastatin on Low Density Lipoprotein Cholesterol in Patients with hypercholesterolemia**. Am. J. Cardiol., 2001, 88, 5, 504-508.

[44]. **Vidal 2001**: le dictionnaire. 77e éd. Paris : Ed. Du Vidal, 2001, 2136 et 2137 p.

[45]. DURIEZ P. **Mechanisms of actions of statins and fibrates**. Therapie, 2003. 58(1): 514.

[46].National Cholesterol Education Program (NCEP): **Faits saillants du Rapport du Groupe d'experts sur le taux de cholestérol sanguin chez les adolescents enfants,pédiatrie**. 89 (3) :495-501. 1992.

[47].Afssaps, **Risque musculaire des statines - Mise au point**.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c6090fc66b0777de27e12faf285d4be4.pdf.

[48].MAZERE J, AMANIOU M., NOUAILLE Y. **Le point sur les rhabdomyolyses médicamenteuses**.Actua1. Pharm., 2002, 405, 6-9.

[49]. ULCAR M., MJORNDAL T, DAHLQVIST R. **HMG-CoA Reductase Inhibitors and Myotoxicity**. Drug Saf. 2000, 22, 6, 441-457.

[50]. PRESCRIRE Rédaction **Effets indésirables musculaires des statines**. Prescrire, 2003, 23, 241, 509-514.

[51]. FARMER JA, TORRE-AMIONE G. **Comparative Tolerability of the HMG-CoA Reductase Inhibitors**. Drug Saf., 2000, 23, 3, 197-213.

[52]. MALINOWSKI J.M. **Atorvastatin: A hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor**. Am. J. Health-Syst. Pharm. 1998, 55, 21, 2253-67.

[53]. TOMLINSON S, CHAN P., LAN W. **How well Tolerated are Lipid-Lowering Drugs?** .Drugs aging, 2001, U, 9, 665-683.

[54]. SCHLIENGER RG., HAEFELI W.E., JICK H., MEIER C.N. **Risk of cataract in patients treated with statins**. Arch. Intern. Med., 2001, 161, 16, 2021-2026.

[55]. HIPPISEY-COX J, COULAND C, **Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database**. BMJ 2010; 340:c2197.

[56]. MACHAN CM, HRYNCHAK PK, IVRING EL. **Age-related cataract is associated with type 2 diabetes and statin use**. Optom Vis Sci 2012; 89:1165-1171.

[57]. SATTAR N, PREISS D, MURRAY HM, et COLL. **Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials**. Lancet 2010; DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6. <http://www.lancet.com>

[58]. PREISS D, SESHASAI SR, GALLOIS P. **Risque de diabète incident avec intensifs dose par rapport à un traitement par statine à dose modérée**. JAMA 2011; 305:2556-256.

[59]. CULVER AL, OCKENE IS, BALASUBRAMANIAN. **L'utilisation des statines et le risque de diabète chez les femmes ménopausées à l'Initiative sur la santé des femmes**. Arch Intern Med 2012; DOI: 10.1001/archinternmed.2011.625. Disponible à l'adresse: <http://archinte.ama-assn.org>

[60]. FDA Drug Safety Communication: **Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs**. Annonce de sécurité du 28 février 2012.

[61]. COLIN R DORMUTH, BRENDA R HEMMELGARN, J MICHAEL PATERSON, MATTHEW T JAMES, GARY F TEARE. **Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases.**

BMJ 2013;346:f880

[62]. BALLANTYNE E.M., CORSINI A, DAVIDSON M.H., HOLDAAS H., JACOBSON TA, LEITERSDORF E., MARZ W., RECKLESS IP.D. STEIN E. **Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients.** Arch. Intern. Med. 2003, 163, 5,553-564.

[63]. BECQUEMONT L. **Drug interactions with lipid lowering drugs.** Thérapie, 2003. 58(1): 85-90.

[64]. MUCK W., RITTER W., DIETRICH H., FREY R., KUHLMANN J. **Influence of the antacid Maalox and the H₂-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics of cerivastatin.** Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1997, 35, 6,261-264.

[65]. STERN R.H., GIBSON D.M., WHITFIELD L.R. **Cimetidine does not alter atorvastatin pharmacokinetics or LDL-cholesterol reduction.** Eur. J. Clin. Pharmacol., 1998, 53, 6,475-478.

[66]. KANTOLA T, KIVISTO K T, NEUVONEN P. **J.Effect of itraconazole on cerivastatin pharmacokinetics.** Eur J. Clin. Pharmacol., 1999, 54, 851-855.

[67]. CHRISTIANS U., JACOBSEN W., FLOREN L.C **Metabolism and Drug Interactions of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors in Transplant Patients: Are The Statins Mechanistically Similar?** Pharmacol. Ther. 1998, 80, 1,41-43.

[68]. FICHTENBAUM C. **Les inhibiteurs de protéase augmentent les taux des statines.** Quot. Méd., 2000, 6658, 15.

[69].FICHTENBAUM C.R. GERBER R.O., ROSENKRANZ S. L., SEGAL Y., ABERG JA., BLASCHKE T., ALSTON B., FANG F., KOSEL B., AWEEKA F., **Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers : ACTG Study A5047.** AIDS, 2002, 4,569-577.

[70]. DUELL P.B., CONNOR W.E., ILLINGWORTH R. **Rhabdomyolyse after taking atorvastatin with gemfibrozil.** Am. J. Cardiol. 1998,81, 3, 368-369.

[71].PAN W.J., GUSTAVSON L.E., ACHARI R, RIESER M.J., YB X., GUTTERMAN C., WALLIN B.A **Lack of a clinically significant pharmacokinetic interaction between fenofibrate and pravastatin in healthy volunteers** L. Clin. Pharmacol. 2000, 40, 3, 316-323.

[72].BOYD RA, STERN RH. STEWART RH. WU x. REYNER EL. ZEGARAC EA, RANDINITIS EI, WHITFIELD L. **Atorvastatin Coadministration May Increase Digoxin Concentrations by Inhibition of Intestinal P-Glycoprotein-Mediated Secretion.** J. Clin. Pharmacol. 2000, 40, 1,91-98.

[73].LIN J.C., ITO M.K., STOLLEY S.N., MORREALE AP., MARCUS D.B. **The Effect of Converting from Pravastatin to Simvastatin on the Pharmacodynamics of Warfarin.** J. Clin. Pharmacol., 1999, 39, 1, 86-90.

[74].BAYS H.E., DUJOVNE E. **A Drug Interactions of Lipid-Altering Drugs.** Drug Saf., 1998, 19,5,355-371.

[75]. CHONG P.H., SEEGER LD., FRANKLIN C. **Clinically Relevant Differences between the Statins: Implications for Therapeutic Selection.** Am. J Med., 2001, 5, 390-400.

[76].Jenkins D J. et al. **Effects of a Dietary Portfolio of Cholesterol-lowering Foods vs Lovastatin on Serum Lipids and C-Reactive Protein.** JAMA. 2003;290:502-510.

[77] .David J. A. Jenkins, MD; Peter J. H. Jones. **Effect of a Dietary Portfolio of Cholesterol-Lowering Foods Given at 2 Levels of Intensity of Dietary Advice on Serum Lipids in Hyperlipidemia.** JAMA. 2011;306(8):831-839.

[78].**Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study.** Lancet vol 364, 2004, pp 685 696.

[79].**Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial –Lipid Lowering Arm : a multicentre randomised controlled trial"** Lancet 2003, 361, pp 1149-1158.

[80]. L HOOPER, PA COURONNE, RIMM EB, COHN JS, LE CORNU KA, RYDER JJ. **Les flavonoïdes, aliments riches en flavonoïdes, et le risque cardiovasculaire: une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés.** Am J Clin Nutr 2008 Juil, 88 (1) :38-50.

[81] .KRIS-ETHERTON PM, PEARSON TA, WAN Y, HARGROVE RL, MORIARTY K, FISHELL V. **Régimes d'acides gras monoinsaturés haute abaisser le cholestérol plasmatique et les concentrations de triacylglycérols.** Am J Clin Nutr 1999 décembre; 70 (6) :1009-15.

[82] .JIM B, HANSEL, ESTRUCH R, et COLL. The PREDIMED Study Investigators. : **Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet.** N Engl J Med., 2013; 368:1279-1290.

ANNEXE 01

C.H.U DE TLEMCEM

LE / /

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

Fiche de renseignement du patient

Nom et Prénom

Sexe M / F

Age

Poids

Taille

Adresse

Profession

Numéro de téléphone

Les antécédents médicaux

- Diabète Type1 Type2
- H.T.A Durée
- Dysthyroidie
- Pathologie cardiovasculaire
- Pathologie rénale
- Tabagisme
- Hypercholestérolémies familiales
- Obésité Indice de masse corporelle
- Autre
- Suivie d'un régime diététique Durée
- Suivie d'une activité physique Durée

Médicaments pris par le patient et leurs posologies

- 1/ à une posologie de
- 2/ à une posologie de
- 3/ à une posologie de
- 4/ à une posologie de
- 5/ à une posologie de

Résumé

Depuis son apparition l'atorvastatine a pris une place importante dans la prescription des hypolipimiant ; mais l'apparition de ces effets indésirables nous conduit à poser des interrogations concernant leur efficacité et la possibilité de trouver d'autres alternatives mieux tolérées.

Notre travail vise à orienter certains patients vers des mesures hygiéno-diététiques avec une alimentation orientée au lieu de la prescription automatique des statines en prévention primaire et la sensibilisation des médecins traitants sur la gravité et l'importance des effets indésirables des statines.

Notre objectif est démontré que l'efficacité des mesures hygiéno-diététiques spécifiques avec une alimentation type méditerranéenne, est comparable à celle de la prise en charge par les statines.

Pour cela nous avons suivi deux populations de patient dyslipidémique, une étaient sous régime méditerranéen et l'autre sous atorvastatine au service de biochimie.

Nos résultat ont montré qu'il n'ya pas de différence significative entre les bilans lipidiques des deux populations.

En revanche on a pu noter l'apparition de certains effets indésirables dans la population qui étaient sous atorvastatine.

En conclusion, le régime méditerranéen constitue une bonne alternative pour rétablir les bilans lipidiques sans aucun effet indésirables.

Mots clés : dyslipidémie, atorvastatine, effets indésirables, régime méditerranéen

Abstract

From the time of their appearance on the pharmacological scene, statins played a key role as a prescription for high blood cholesterol levels. However, the appearance of undesirable secondary effects posed a lot of doubts on their effectiveness. Better and tolerable alternative were required.

Instead of automatically prescribing statins, our work aims on advising some hygienic and dietary measures in order to reduce blood cholesterol. It also accentuates on raising awareness among the medical community of the gravity of secondary effects due to statin-usage.

Our objective is to show how hygienic and dietary measures (especially Mediterranean diet) are more effective than the use of statins.

We studied two population samples of patients with blood cholesterol level problems; one sample was on a Mediterranean diet and the other taking atorvastatin.

Our results showed no significant difference of blood cholesterol level between the two population samples. In return we were able to notice the appearance of secondary effects in the statin taking population. In conclusion a good diet is a far much better alternative for re-establishing blood cholesterol levels to statin-usage.

Keyword: blood cholesterol level, atorvastatin, undesirable secondary effects, Mediterranean diet.

ملخص

مند ظهورها تصدرت اتورفاستاتين قائمة مبيعات نظيراتها من الأدوية. لكن ظهور أعراضها الجانبية دفعنا إلى طرح العديد من التساؤلات فيما يخص فعاليتها و إمكانية إيجاد بدائل أقل ضرراً.

هذا البحث يهدف إلى توجيه بعض المرضى نحو تدابير غذائية صحية عن طريق تغذية معينة بدلا من الوصف التلقائي للأدوية بهدف الوقاية الأولية. كما يرمي إلى تحسيس الأطباء بحجم الأضرار الجانبية الناجمة عن هذه الأدوية.

إن هدفنا يتمثل في إثبات أن هذه التدابير الغذائية الصحية مع إتباع حمية المديترانيا لها نفس فعالية الأدوية المعنية. ولهذا الغرض قمنا بمقارنة فريقين من المرضى المصابين بدسليبيديما. الأول كان يتبع حمية المديترانيا و الثاني كان يتبع الدواء وهذا بمخبر البيوكيمياء بالمستشفى الجامعي لتلمسان.

لقد أظهرت النتائج انه ليس هناك فرق في تحاليل الدم لكل من الفريقين. لكننا تمكنا من اكتشاف بعض الأعراض الجانبية لدى الفريق الذي كان يتناول الدواء.

و في الختام يمكن ان نقول ان حمية المديترانيا بديل فعال يسمح بتعديل نسبة الدم من دون أي أعراض جانبية. كلمات البحث: دسليبيديما، الأعراض الجانبية، اتورفاستاتين، حمية المديترانيا.