

# Le courrier de la biologie fonctionnelle et nutritionnelle

Prévenir, diagnostiquer et traiter : une approche transversale, combinant clinique et marqueurs biologiques

Réseau **SYNLAB** 

## cardio

Evaluer le risque cardiovasculaire

Notre laboratoire vous présente une boîte à outils facile à utiliser, basée sur les dernières recommandations de la Haute autorité de la Santé et l'utilisation du SCoRE.

**SYNLAB** BARLA   
[www.labo-barla.eu](http://www.labo-barla.eu)

juillet 2017

# Approches du risque

La majorité des professionnels de santé évalue encore le risque cardio-vasculaire (RCV) en référence aux recommandations de la Haute autorité de Santé (HAS, anciennement AFSSAPS) de mars 2005 <sup>1</sup>.

En février 2017, l'échelle standard d'évaluation du risque SCoRE (Systemic Coronary Risk Estimation) a été intégrée dans les recommandations de la HAS, modifiant ainsi la stratégie de prise en charge des dyslipidémies. La fiche mémo «Évaluation du risque cardio-vasculaire» <sup>2</sup>, s'aligne ainsi sur les dernières recommandations européennes ESC/EAS (European Society of Cardiology /European Atherosclerosis Society) de 2016 <sup>3</sup>.

Mis au point à partir de données issues d'une très large cohorte en Europe, cet outil évalue en % le risque de décès d'origine cardio-vasculaire (CV) à 10 ans.

## Évaluation du RCV proposée par la HAS en 2005 <sup>1</sup>

Le médecin identifiait les facteurs de RCV majeurs :

-  Age du patient > 50 ans pour les hommes ou 60 ans pour les femmes.
-  Antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce chez un parent du 1er degré (<55 ans chez l'homme et <65 ans chez la femme).
-  Notion d'hypertension artérielle permanente traitée ou non. Diabète de type 2 traité ou non.
-  Tabagisme actuel
-  ou arrêt depuis moins de 3 ans.
-  HDL < 0,40g/L.
-  Un taux de HDL  $\geq 0,60$ g/L, considéré comme un facteur protecteur, fait soustraire un risque.

 En fonction du nombre total de ces facteurs de risque et du taux de LDL cholestérol, une conduite à tenir est préconisée.

Sont directement classés dans la catégorie « haut risque cardio-vasculaire » :

- les patients avec antécédent personnel avéré de maladie cardiovasculaire (angor, IDM, AVC),
- les patients diabétiques :
  - avec atteinte rénale (microalbuminurie),
  - ou avec 2 autres facteurs de risque cités ci-dessus.

## L'outil SCoRE :

- s'applique aux patients à partir de 40 ans,
- prend en compte les facteurs du risque classiques suivants : âge, sexe, tabac,
- réalise son calcul à partir de la valeur de la pression artérielle systolique (et non pas simplement du critère d'hypertension) et des concentrations sériques en cholestérol total et en HDL,
- pour la France le modèle de calcul applicable est celui des pays à bas risque (Europe du sud).

Il n'est pas adapté aux patients diabétiques ou avec maladie CV documentée, aux hypertendus sévères (TA  $\geq 180/110$  mmHg), ou aux insuffisants rénaux chroniques ou atteints d'hypercholestérolémie familiale (voir logigramme page 4). Cet outil a l'avantage d'évaluer objectivement le RCV, quelle que soit l'association des facteurs de risque, pour la mise en place d'une prévention primaire efficace.

Outil SCoRE en ligne :

[http://www.heartscore.org/fr\\_FR/access](http://www.heartscore.org/fr_FR/access)

# 02

Calcul du RCV

outil SCoRE

# cardio-vasculaire

L'approche du risque par le dépistage du syndrome métabolique, qui associe une obésité viscérale et des signes d'insulinorésistance, est également à prendre en compte puisque celui-ci est prédictif de l'apparition d'un diabète et de maladies cardio-vasculaires par des mécanismes associés de lipotoxicité et de glucotoxicité sur tous les organes.

Il est défini d'après l'American Heart Association 2009 <sup>4</sup> par la présence d'au moins 3 critères parmi :

les critères biologiques :

- o taux de HDL
- o triglycémie
- o glycémie à jeun

et les critères cliniques :

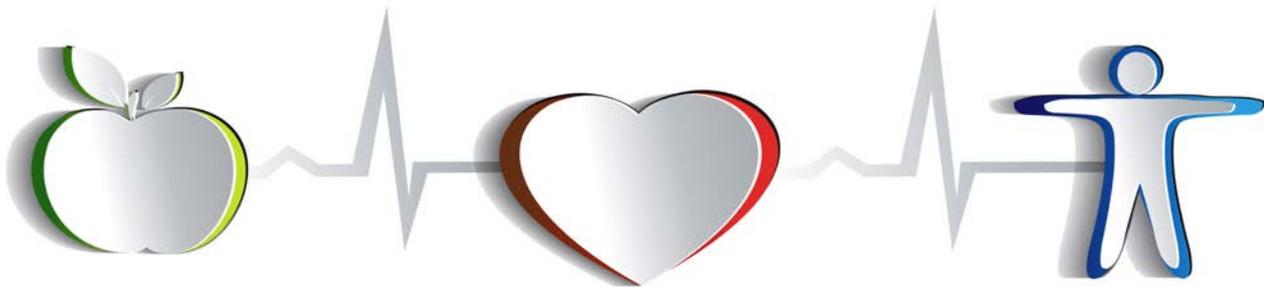
- o pression artérielle
- o tour de taille

## Syndrome métabolique et insulinorésistance

La mise en évidence d'une insulinorésistance (Test de HOMA) et d'un syndrome métabolique aura des conséquences sur la prise en charge car une surveillance biologique régulière (glycémie) et des règles hygiéno-diététiques adaptées devront être mises en place.

Cette insulinorésistance est une cause d'échec de nombreux régimes amincissants.

Une évolution vers un diabète type 2 (glycémie à jeun  $>1,26\text{g/L}$  à 2 reprises ou  $>2\text{g/L}$  une seule fois) est très fréquente chez ces patients. Si tel est le cas, le risque cardio-vasculaire devient plus élevé (cf. logigrammes page 4 et 5).

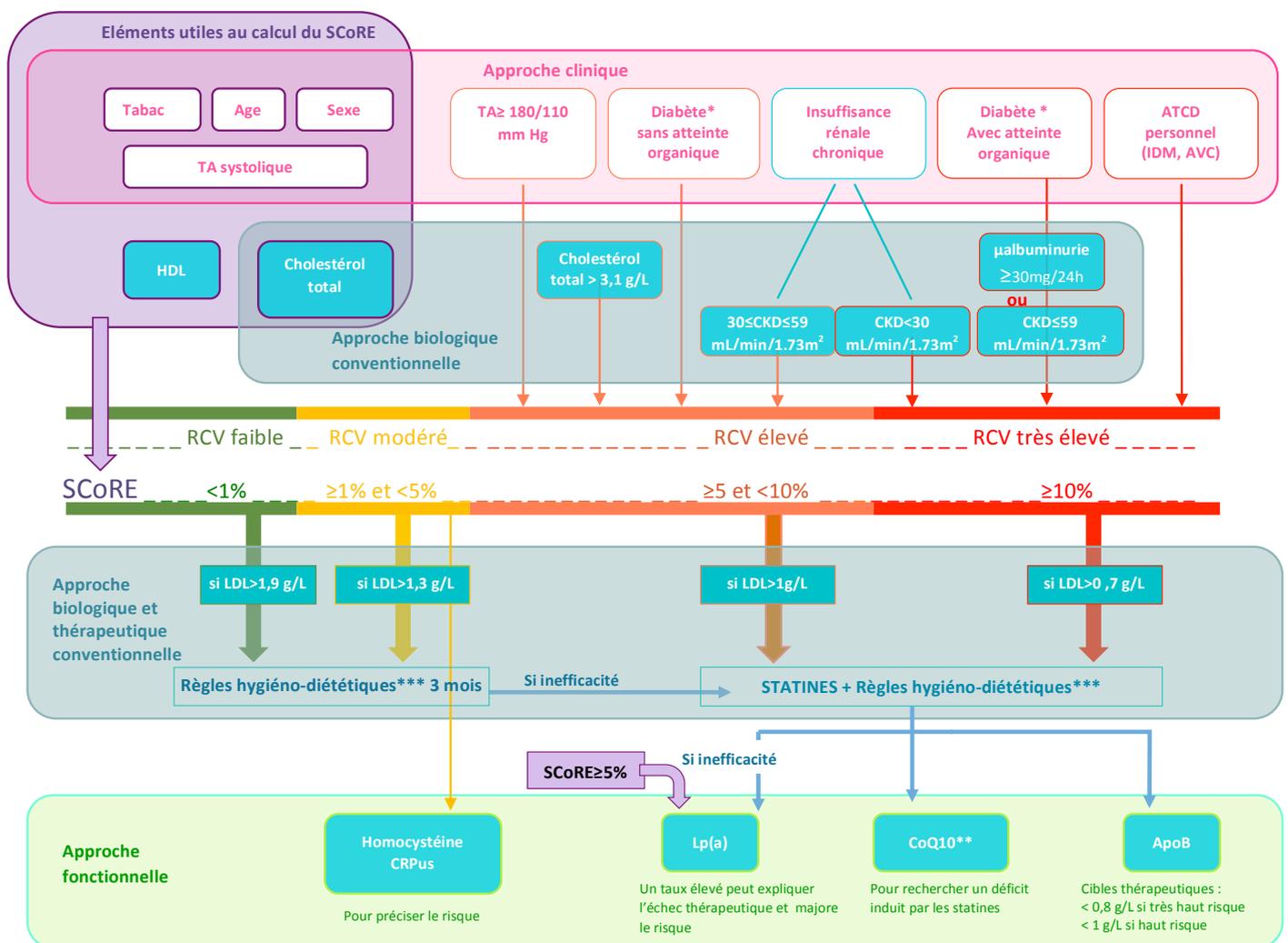


Ce logigramme d'évaluation du RCV propose une vision croisée des approches à la fois diagnostiques et thérapeutiques, au regard des dernières recommandations :

**LÉGENDE** ROSE : approche clinique conventionnelle MAUVE : approche par outil SCoRE (applicable à partir de 40 ans)

Dans les recommandations européennes 2016 de l'ESC/EAS<sup>3</sup> et les éléments cités dans le rapport d'élaboration de février 2017 de la HAS<sup>6</sup>, un élément nouveau ressort : l'intérêt de certains marqueurs biologiques dans l'évaluation du risque et la prise en charge des dyslipidémies.

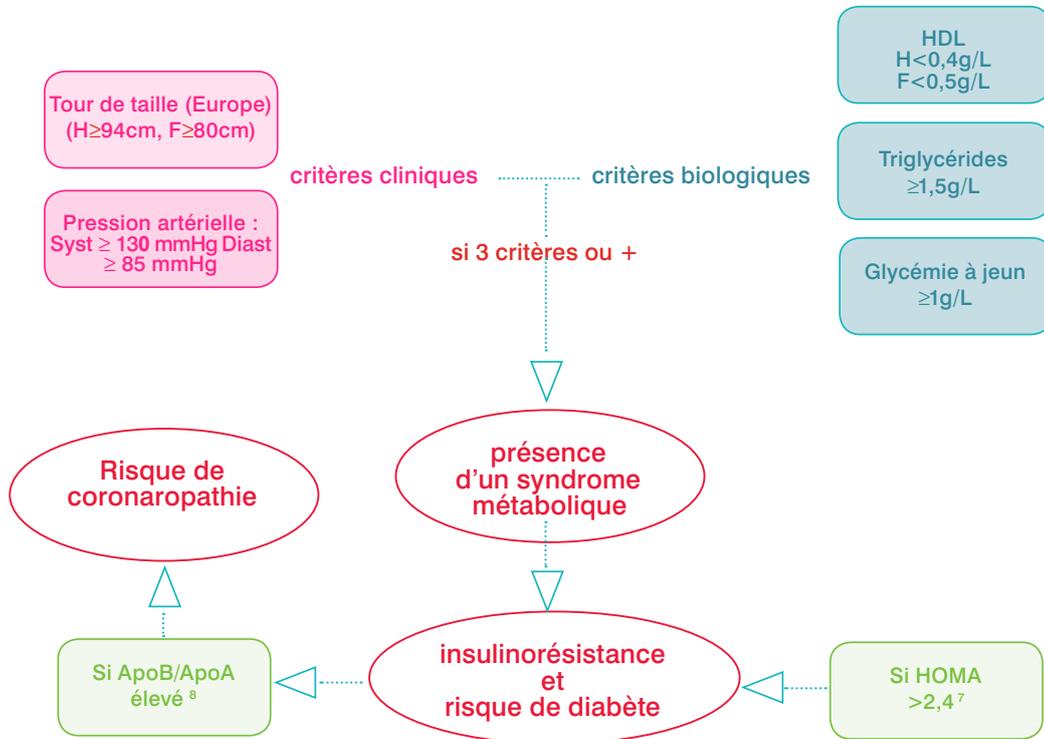
Le dosage de la lipoprotéine(a) trouve de nombreuses indications ; Les cibles de taux d'ApoB y sont indiquées en fonction du niveau de risque et les dosages de l'homocystéinémie et de la CRPus sont considérés comme utiles à apporter d'autres renseignements lorsque le risque est défini comme « modéré » par l'outil SCoRE.



En cas de syndrome métabolique certains tests biologiques ont un intérêt majeur pour évaluer les risques d'insulinorésistance et de maladies coronariennes :

BLEU : approche biologique et thérapeutique conventionnelle

VERT : approche fonctionnelle



SCoRE entre 1 et 5%

## Homocystéine

Taux sanguin souhaité :  
5 à 15  $\mu\text{mol/L}$

Son augmentation est associée à une élévation du risque coronarien et d'ischémie cérébrale. Si le taux est > 20  $\mu\text{mol/L}$ , il peut s'agir d'un signe de déficit en vitamines B9, B12 et éventuellement B6 et il est utile de délivrer des conseils micro-nutritionnels pour corriger ces apports.

Source 9

Mais le bénéfice du traitement vitaminique est uniquement démontré dans l'hyperhomocystéinémie congénitale sévère (taux > 100  $\mu\text{mol/L}$ ).

Source 10

**HN : 30 euros**

SCoRE entre 1 et 5%

## CRPus

Taux sanguin souhaité :  
<1mg/L

Chez les patients à RCV modéré, une CRP ultra sensible (us) élevée peut conforter le médecin dans son intention d'entreprendre un traitement préventif intensif. L'avis du Center for Disease Control et l'American Heart Association rapporte que le dosage de la CRPus doit être laissé à la discrétion du praticien chez les patients à risque modéré, une valeur élevée pouvant les faire passer dans la catégorie risque élevé.

Source 11

**B9**

SCoRE  $\geq$  5% ou

hypercholestérolémie non contrôlée par un traitement, ATCD personnel ou familial (de 1<sup>er</sup> degré) de MCV avant 50 ans chez l'homme ou 60 ans chez la femme, dépistage familial, sténose valvulaire aortique.

## Lipoprotéine(a)

Taux sanguin souhaité :  
<125 nmol/L ou  
<500 mg/L

Une Lp(a) élevée augmente le risque de sténose valvulaire aortique et peut expliquer une résistance aux statines. Elle exige de respecter l'objectif LDL associé au risque.

Sources 13, 14

**HN : 17 euros**

Une hyperhomocystéinémie est la conséquence de la diminution des capacités enzymatiques de méthylation (par déficit en cofacteurs vitaminiques ou d'origine génétique).

Elle favoriserait l'athérosclérose par une peroxydation lipidique accrue, une hyperagrégabilité plaquettaire et une activation de la prolifération des cellules musculaires lisses.

Source 10

La CRPus est un marqueur prédictif indépendant de survenue des événements cardio-vasculaires. Sa concentration sérique doit être mesurée dans des conditions métaboliques stables, en dehors de tout épisode infectieux patent. La stratification du risque repose sur la répartition en trois groupes de CRP-us dans la population adulte : risque faible (< 1 mg/L), risque moyen (1 à 3 mg/L) et risque élevé (> 3 mg/L). Une concentration sérique de CRP-us supérieure à 10 mg/L doit systématiquement faire rechercher une infection ou une autre source d'inflammation et ne peut pas être utilisée pour la stratification du RCV.

Source 12

La lipoprotéine(a) a un rôle connu dans l'athérogénèse : marqueur de RCV en synergie avec un LDL élevé.

Son dosage itératif n'est pas utile car son taux est déterminé en partie génétiquement.

Source 13,14

# 06

## Les marqueurs biologiques en détail

SCoRE  $\geq$  5%  
ou si triglycérides  $>$  3,4  
g/L car ce taux rend  
inapplicable le calcul  
du LDL.

## ApoA - Apo B

*ApoB/ Cibles préconisées ESC-2016*  
 *$<$  0,8g/L si très haut risque*  
 *$<$  1g/L si haut risque*

L'ApoB permet d'évaluer le  
nombre de particules athéro-  
gènes.

le dosage d'ApoA est préco-  
nisé si HDL  $<$  0,3 g/L car dans  
ce cas, il peut remplacer le  
dosage du HDL.

*Source 8*

Leur dosage est aussi justifié  
dans les cas de dyslipidémie  
génétique<sup>9</sup>, syndrome méta-  
bolique<sup>15</sup>.

**B7 pour ApoA** : dosé systématiquement si HDL  $<$  0,3 g/L,  
**B7 pour ApoB** : dosé systématiquement si trig  $>$  3, 4g/L

L'Apo B est présente tout particulièrement  
dans les LDL petites et denses, les plus  
athérogènes et nombreuses en cas de  
syndrome métabolique.

Le rapport ApoB/ApoA est un indicateur  
d'une tendance du cholestérol à se dé-  
poser dans les tissus avec risque d'athé-  
rogénèse. Son élévation serait associée à  
une résistance à l'insuline.

*Source 16*

Chez le diabétique, ne  
pas oublier la recherche  
d'une atteinte rénale.

## CKD et microalbuminurie

*Valeurs souhaitées :*  
*CKD :  $\geq$  à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>*  
*microalbuminurie : absence*

Une CKD diminuée et/ou une  
microalbuminurie  $\geq$  30 mg/24h  
sont le signe d'une atteinte  
rénale qui fait passer d'emblée  
le patient diabétique dans le  
risque très élevé.

*Source 5*

**B6 pour le CKD**  
**B5 pour la microalbuminurie**

Chez le diabétique, la microalbuminurie  
est le signe d'une néphropathie débu-  
tante.

Lorsque la CKD est diminuée de ma-  
nière chronique c'est le signe d'une at-  
teinte organique installée.

Chez le patient à risque  
de diabète, ou avec une  
glycémie à jeun supé-  
rieure à 1g/L, ou en sur-  
charge pondérale, explorer  
l'insulino-résistance.

## Le calcul HOMA

*Cible préconisée :*  
 *$<$  2,4*

Simple : réalisé à partir des  
dosages de la glycémie et de  
l'insuline à jeun.

Fiable : corrélé au test de référé-  
nce (Clamp test).

Un résultat supérieur à 2,4  
est révélateur d'une insulino-  
résistance. Il est nécessaire  
de surveiller le patient et de  
mettre en place des règles  
hygiéno-diététiques adaptées.

*Sources 7, 17*

**B75**

Le Homa mesure la résistance à  
l'insuline. Le calcul est réalisé à par-  
tir du dosage de la glycémie et de  
l'insuline.

Il peut être complété par le QUICKI  
Test qui mesure la sensibilité à l'in-  
suline, à partir des même para-  
mètres.

*Source 7*

Pour tous : un marqueur de risque indépendant et récemment évalué

## Phosphatémie

Taux sanguin souhaité :  
25 à 45 mg/L

L'hyperphosphatémie est considérée aujourd'hui comme un important facteur de risque, prédictif de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Par des effets directs et indirects, le phosphate est capable d'accélérer le processus d'athérosclérose, de calcification vasculaire et d'induire une dysfonction endothéliale ; ceci chez les insuffisants rénaux mais aussi dans la population générale et pour des valeurs situées autour de la limite supérieure de la normale.

Source 8

**B6**

Le phosphate apporté par notre alimentation, est indispensable à la vie. La phosphatémie, marqueur de la charge phosphatée de l'organisme, est maintenue dans des limites physiologiques grâce à des systèmes hormonaux agissant de concert sur l'intestin et le rein. Des stratégies préventives et curatives de l'hyperphosphatémie basées sur des régimes alimentaires ou sur l'utilisation de substances thérapeutiques visant à diminuer l'absorption intestinale des phosphates sont mises en place aujourd'hui, en particulier dans la maladie rénale chronique. Il faut savoir que beaucoup d'aliments industriels transformés et particulièrement les sodas, contiennent des additifs phosphatés cachés. De futures études seront encore nécessaires pour préciser l'intérêt d'utiliser des stratégies préventives et thérapeutiques dans la population générale. *Source 18*

Pour les patients à RCV traités aux statines

## Co-enzyme Q10

Taux sanguin souhaité :  
variable selon la méthode utilisée.

La baisse de Co-Q10 engendrée par les statines est problématique à double titre puisqu'elle constitue (en plus de la fatigue et des douleurs musculaires qu'elle provoque) une baisse notable des protections antioxydantes chez des patients déjà exposés à un risque cardio-vasculaire.

Sources 19

Une supplémentation en Co-Q10 sous sa forme réduite (ubiquinol 100 à 200 mg/jour) permet de lutter contre l'oxydation des LDL, et elle est essentielle dans la régénération de la vitamine E. Elle pourrait donc être envisagée systématiquement lors d'un traitement par statines.

Sources 19, 20

**HN 59 euros**

Il existe chez l'homme deux sources de co-enzyme Q10 :

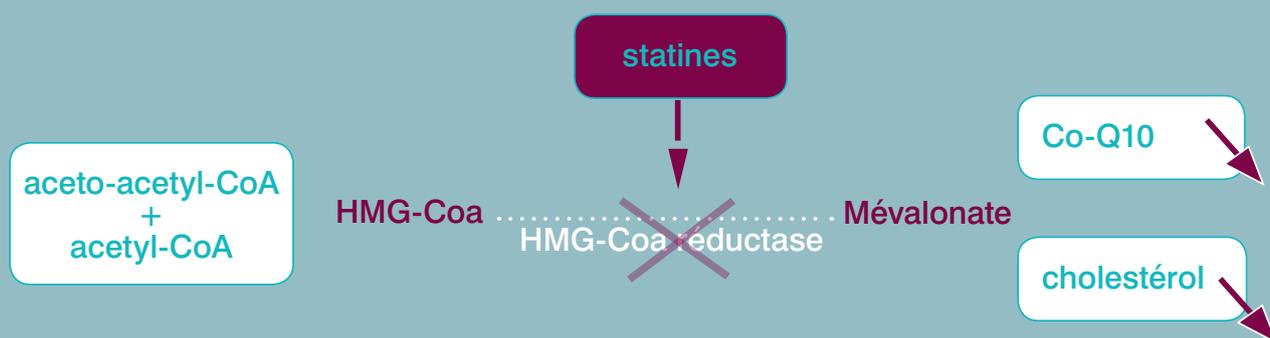
- la synthèse endogène par une voie de synthèse partagée avec celle du cholestérol (schéma page 9) ;
- l'apport exogène par l'alimentation (poulet, sardine, maquereaux, brocoli, huile de soja...).

Plusieurs essais contrôlés ont permis de mettre en évidence une baisse significative du taux de Co-Q10 chez des patients mis sous statines. Ce déficit est une des hypothèses permettant d'expliquer les effets secondaires : myalgies, crampes, asthénie.

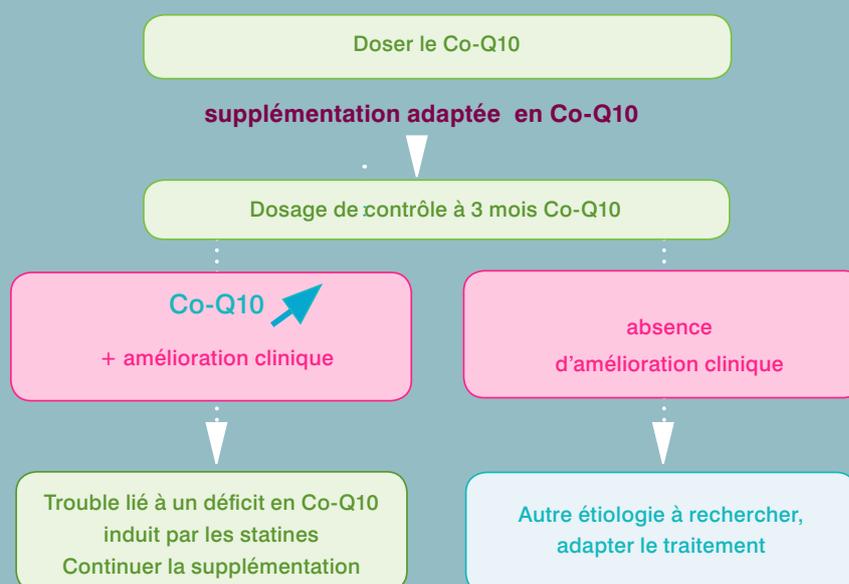
Source 19

# En savoir plus sur **Co-Q10**

Le mode d'action des statines (inhibition de l'HMG-CoA reductase), met en évidence le déficit en Co-Q10 potentiellement induit par ce médicament.



Proposition de conduite à tenir, si myalgies, crampes, asthénie, secondaires aux statines



## **QUID** de la levure de riz rouge ?

La monacoline K des statines est présente à l'état naturel dans la levure de riz rouge. Elle réduirait le cholestérol. En 2012, l'European Food Safety Authority a estimé que les complémentaires contenant de la levure de riz rouge peuvent contribuer à maintenir un taux normal de cholestérol LDL à condition d'apporter une dose quotidienne de monacoline K (lovastatine) égale à 10 mg.

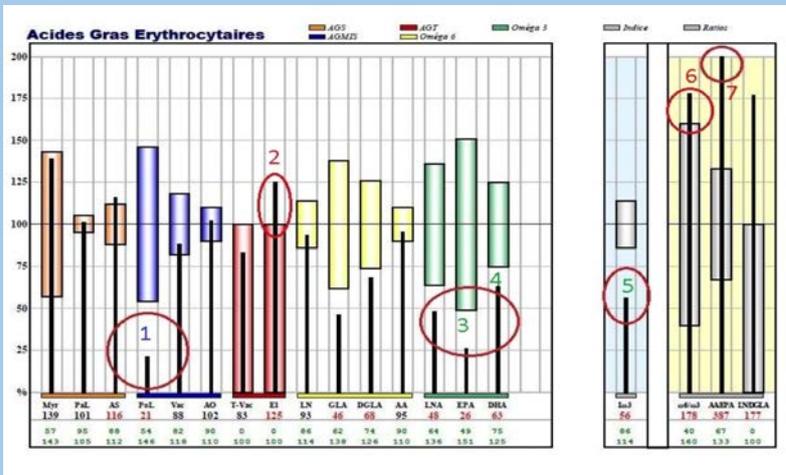
*Source 21*

Suite à une mise en garde de l'Agence nationale de Santé et du médicament, la HAS recommande de ne pas associer ni substituer la levure de riz rouge à un traitement par statines car les effets secondaires sont similaires et son efficacité est faible.

*Source 22*

Pour aller plus loin dans la prévention ...

# QUID des ACIDES GRAS ?



L'ensemble des recommandations préconise une alimentation enrichie en acides gras poly-insaturés type  $\Omega 3$  et pauvre en acide gras trans (huiles industrielles) <sup>23</sup>. Ces conseils font d'ailleurs partie de la prise en charge systématique des patients à risque cardiovasculaire. Il est parfois difficile d'obtenir des informations claires concernant les habitudes alimentaires du patient et d'évaluer le retentissement de celles-ci sur son organisme.

Le profil des acides gras érythrocytaires est un examen très précieux permettant d'évaluer la composition membranaire en acides gras. Son interprétation permettra ainsi de donner des conseils nutritionnels adaptés.

Les principaux indicateurs de risque cardiovasculaire sont :

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| <p>Déficits en acides gras polyinsaturés <math>\Omega 3</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EPA <b>3</b></li> <li>DHA <b>4</b></li> <li>indice <math>\Omega 3</math> faible <b>5</b></li> </ul> | <p>Rapports élevés</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\Omega 6 / \Omega 3</math> <b>6</b></li> <li>et AA/EPA élevés <b>7</b></li> </ul> | <p>Augmentation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acides gras trans élevés (acide élaïdique) <b>2</b></li> </ul> | <p>Diminution</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acides gras monoinsaturés (palmitoléique, oléique) <b>1</b></li> </ul> |
|---|---|---|---|

Une proportion diminuée d'acide eicosapentaénoïque (EPA) pourrait favoriser les maladies cardiovasculaires, surtout si le rapport AA/EPA est élevé.

Source 24

Un indice d'  $\Omega 3$  faible serait corrélé au risque mort subite par trouble du rythme cardiaque.

Source 25

Ces rapports évaluent la balance acides gras pro-inflammatoires/acides gras anti-inflammatoires.

En effet les  $\Omega 6$  ont un effet pro-inflammatoire, en particulier l'acide arachidonique, alors que les  $\Omega 3$  (EPA, DHA) ont des propriétés anti-inflammatoires largement démontrées.

Source 23, 26

L'acide élaïdique est présent principalement dans les huiles végétales hydrogénées et les huiles de frites, dans l'alimentation industrielle et favorisé par les modes de cuisson à haute température <sup>27</sup>.

L'augmentation des acides gras trans élaïdique est proathérogène et cancérigène\*.

\*L'Agence américaine de réglementation des produits alimentaires et des médicaments (FDA) a annoncé ce 16 juin 2015 sa volonté de bannir d'ici trois ans les acides gras trans artificiels des produits alimentaires sur son territoire.

L'acide palmitoléique est présent dans les huiles de noix de macadamia et d'argousier permettrait de participer à la prévention de l'insulinorésistance et du syndrome métabolique.

Source 28

L'acide oléique présent dans l'huile d'olive est largement reconnu pour ses effets bénéfiques pour le système cardiovasculaire (régime crèteois).

# 10

Acides gras érythrocytaires

# mode de vie nutrition

Source 29 **POUR TOUS LES PATIENTS à TITRE PRÉVENTIF**

## physique **ACTIVITÉ** régulière

**Marche rapide** ou équivalent :

- au moins 30 minutes la plupart des jours de la semaine.
- au moins 150 minutes par semaine

## ALIMENTS à promouvoir

- **Poisson 2 ou 3 fois par semaine**, dont une fois au moins du poisson gras : saumon, sardines, anchois, maquereau, hareng, poulpe, daurade.
- **Aliments riches en polyphénols** : fruits, légumes, thé, cacao, huile d'olive vierge et huiles non raffinées, soja.
- **5 fruits et légumes par jour** : quantité totale journalière 400 g
- **Acides gras insaturés d'origine animale** : viande maigre, volaille sans peau, lapin, oeufs riches en  $\Omega 3$ .
- **Acides gras insaturés d'origine végétale** : huile d'olive ( $\Omega 9$ ), huile de colza, soja, noix de macadamia ( $\Omega 6$ ,  $\Omega 9$ ), et margarines avec  $\Omega 9$ , 6 et 3.
- **Aliments sources de fibres alimentaires** : céréales complètes et pain complet, légumes secs, 2 portions de fruits par jour (grenade, raisin noir et fruits rouges) et légumes à volonté dont brocoli.

## ALIMENTS tolérés

- **Cholestérol alimentaire** : abats, œufs, sans dépasser 300 mg/j.
- 1/2 verre de vin rouge par jour.



## ARRET du tabac

[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1718021/fr/arret-de-la-consommation-de-tabac-du-depistage-individuel-au-maintien-de-l-abstinence-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1718021/fr/arret-de-la-consommation-de-tabac-du-depistage-individuel-au-maintien-de-l-abstinence-en-premier-recours)

## ALIMENTS à limiter

- **Acides gras saturés d'origine animale** : viande rouge, fromage, beurre ...
- **Acides gras saturés d'origine végétale** : huile de tournesol, de maïs, huile de palme, palmiste, coprah...
- **Acides gras trans** issus de l'hydrogénation partielle des matières grasses : viennoiseries, pâtisseries, biscuits, fritures...
- **Boissons alcoolisées.**
- **Apports en sel**, mais en évitant le régime désodé strict.
- **Sodas riches en phosphate inorganique**
- En général : produits alimentaires industriels, conserves, biscuits.

## MODE de cuisson

- **Privilégier la basse température et la cuisson vapeur**
- **Éviter les fritures, les barbecue**

## ALIMENTS à promouvoir *Source 29*

- **Poissons gras riches en  $\Omega 3$**  : sardine, maquereau, hareng, daurade, saumon ...
- **Ail** : alliline, allicine, sulfures de diallyle.
- **Huile riche en acide alpha linoléique** : huile de colza et de noix.

## En plus, en cas de SYNDROME MÉTABOLIQUE

## ALIMENTS à limiter *Source 29*

Aliments et boissons sucrés et les aliments d'index glycémique élevé : pain blanc, pommes de terre...

## Pour aller plus loin : LA SUPPLÉMENTATION

- Polyphénol (stilbène)=Resvératrol 150mg/j : abaisse la TA, les triglycérides et la glycémie.
- EPA-DHA : abaisse les triglycérides.<sup>29</sup>
- Chrome/extrait de cannelle/carnosine : limite l'insulinorésistance et l'oxydation<sup>30</sup>
- Extrait standardisé en composés soufrés de l'ail : abaisse la TA<sup>31</sup>
- Pour les patients sous statines, Ubiquinol 100mg/J : effet antioxydant.

Règles hygiéno-diététiques

# 11



## SCoRE on line

### HEARTSCORE FRANCE

[http://www.heartscore.org/fr\\_FR/access](http://www.heartscore.org/fr_FR/access)

Il s'agit de la version électronique et interactive des tables de risque SCORE des recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires (MCV) dans la pratique clinique, publiées par la Société européenne de cardiologie.



## Equipe éditoriale

Directeur de la publication : Dr Jean-Philippe Collet.

Rédaction : Christine Benchetrit, Dr Jean-Philippe Collet, Brigitte Mathis, Dr Lilli Pandiani.

Avec la participation de Dr Anne Duterrail, Dr Hyam Kayali, Dr Florian Scherrer, Dr Nicolas Soustelle, Dr Valérie Verneau.

Design et maquettage : Brigitte Mathis pour Réseau SYNLAB.



## Contacts

Contact médical : Dr Jean-Philippe Collet,  
[jean-philippe.collet@labo-barla.eu](mailto:jean-philippe.collet@labo-barla.eu) Tél : 06 35 58 09 27  
 Contact information : Brigitte Mathis,  
[brigitte.mathis@labco.eu](mailto:brigitte.mathis@labco.eu) Tél : 06 16 76 83 64

## Sources

1. AFSSAPS "Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique", Recommandations, mars 2005.
2. Fiche mémo HAS, "Evaluation du risque cardio-vasculaire", février 2017.
3. ESC/EAS, Guidelines for the Management of Dyslipidaemias « The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), *Atherosclerosis* 243 (2016) 281-344.
4. [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/MetabolicSyndrome/About-Metabolic-Syndrome\\_UCM\\_301920\\_Article.jsp#.WVVTGcbPjJEZ](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/MetabolicSyndrome/About-Metabolic-Syndrome_UCM_301920_Article.jsp#.WVVTGcbPjJEZ).
5. Fiche mémo, HAS, "Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge", février 2017. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2039802/fr/principales-dyslipidemies-strategies-de-prise-en-charge](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2039802/fr/principales-dyslipidemies-strategies-de-prise-en-charge).
6. Rapport d'élaboration HAS "Principales dyslipidémie ; stratégie de prise en charge," février 2017 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03\\_dir5/rapport\\_dyslipidemies\\_pour\\_melpdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03_dir5/rapport_dyslipidemies_pour_melpdf)
7. Unilabs 2005, informations scientifiques, « résistance à l'insuline : HOMA », Claude Rajfener et Raymond Auckenthaler.
8. HAS, Rapport d'évaluation technologique "Place des dosages des apolipoprotéines A1 et B dans le bilan lipidique" septembre 2008.
9. « Antériorité du dosage de l'homocystéine en médecine générale », E. Causse, Groupe Homocystéine France (GHF) 20eme Forum Médical de Rangueil 16 octobre 2008.
10. "Hyperhomocystéinémie et athérosclérose", K. Demuth, S. Drunat, J-L Paul, N. Moatti, *médecine/ sciences* 2000 ; 16 : 1081-90.
11. « La CRP se cherche une légitimité dans la prédiction du risque cardiovasculaire », M. Gevrey, *Medscape* 12 septembre 2006.
12. "CRP et risque cardiovasculaire", C. Piot, A. Avignon, *Correspondances en Risque Cardiovasculaire - Vol. II - n° 3 - juillet-août-septembre* 2004.
13. « La Lipoprotéine (A) Renaissance d'un facteur de risque cardiovasculaire », O. S. Descamps, *Lancet* 2015 ; 349(10133):349-360.
14. "Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor1010 current status", Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al, *Eur Heart J*, 2010;3110 2844-2853.
15. "ApoB/ApoA-I ratio : an independant predictor of insulin resistance in US non diabetic subjects", Sierra-Johnson et al, *Eur Heart J* 2007 ; 28(21) :2637-43.
16. « Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle aged men and women : result from the MONICA/KORA Augsburg cohort study », Meisinger C. et al, *Eur Heart J*. 2005 ;26(3) :271-8.
17. "L'insulinorésistance, comment l'évaluer en pratique clinique ?", A.J. Scheen, *Métabolismes, Formones Diabète, et Nutrition (VIII)*, N°1 janvier 2004).
18. "L'excès de phosphate peut-il s'avérer aussi dangereux pour le système cardio vasculaire que l'excès de cholestérol ?", H. Rahabi-Layachi, I. Six, S. Kamel, *RFL du 28 11 2015*.
19. "The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coenzyme Q10 : possible biochemical/clinical implications", IP Hargreaves et al. *Drug Safe* 2005 ;28 :659-676.
20. "The effect of coenzyme Q10 in statin myopathy", Zlatoblavek L et al., *Neuro Endocrinol Lett*. 2012 Nov 28;33(Suppl2):98-101.
21. "Tolerability of red yeast rice versus pravastatin in patient with previous statin intolerance", S. Halbert, B. French, R. Gordon et al, *Am J Cardiol* 2010 ; 105 :198-204.
22. "Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge et statines", *Vigilances, bulletin de l'ANSM, numéro 57 mars* 2013, page 7.
23. "Polyunsaturated Fatty Acids in Heart Failure Should We Give More and Give Earlier?", W.H. Wilson Tang et Al. J. *Am. Coll. Cardiol*. 2011 ; 57 : 880-883.
24. "Preventive Effects of Eicosapentaenoic Acid on Coronary Artery Disease in Patients with Peripheral Artery Diseases. Ishikawa Y. *Circ J*, vol 74, july 2010.
25. "Omega-3 Index: Correlates with Healthier Food Consumption in Adolescents and with Reduced Cardiovascular Disease Risk Factors in Adolescent Boys", T.A. O'Sullivan et al, *Lipids*. 2010 Nov 2010.
26. "Omega-6 and omega-3 fatty acids : partners in prevention", W. Harris *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Mar;13(2):125-9.
27. "Effect of animal and industrial trans fatty acids on HDL and LDL cholesterol levels in humans—a quantitative review", LA Browner et al. *PLoS One*. 2010 Mar 2;5(3):e9434.
28. "Circulating palmitoleate strongly and independently predicts insulin sensitivity in humans", N. Stefan et al, *Diabetes Care*. 2010 ;33(2) :405-7.
29. Fiche mémo HAS, "Modifications du mode de vie dans la prise en charge du risque cardio vasculaire", février 2017.
30. "A Dietary Supplement Containing Cinnamon, Chromium and Carnosine Decreases Fasting Plasma Glucose and Increases Lean Mass in Overweight or Obese Pre-Diabetic Subjects: A Randomized, Placebo-Controlled Trial 3, Y Liu, A Cottillard, C Vatiér, JP Bastard, S Fellahi, M Stévant, O Allatif, C Langlois, S Bieuvelet, A Brochot, A Guilbot, K Clément, SW Rizekalla , *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0138646 September 25, 2015.
31. "Effect of garlic on blood pressure: A systematic review and meta-analysis", K Ried et al, *BMC Cardiovascular Disorders* 2008, 8:13. <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/8/13>.

