

P. Moulin¹, S. Charrière¹, E. Bruckert²

¹Centre de diagnostic et de traitement des dyslipidémies, Fédération d'endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques, nutrition, Hôpital cardiovasculaire Louis-Pradel, Groupement hospitalier Est, Hospices civils de Lyon.

²Unité de prévention cardiovasculaire, Service d'endocrinologie et métabolisme, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris.

La diététique conserve-t-elle encore une place à l'ère des statines ?

Is there still a place for diet in the statins' era?

Résumé

Même à l'heure des traitements par statine, dans le cadre de la prévention du risque cardiovasculaire et du traitement des dyslipidémies, il convient de conserver, chez des sujets à risque qui commettent des erreurs diététiques, une intervention diététique en raison d'un ensemble d'arguments complémentaires. Les mesures diététiques induisent une diminution additionnelle du LDL-cholestérol (LDLc), qui demeure un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires. Elles sont susceptibles de fournir un bénéfice qui s'étend au-delà de la variation du LDLc. L'amplitude de la réduction du risque peut être importante, et est certainement additive. Les mesures diététiques sont irremplaçables pour contrôler certaines dyslipidémies, en particulier les dysbétalipoprotéïnémies et les hyperchylomicronémies. Leur balance risque/bénéfice est avantageuse, compte tenu de leur absence de risque ; leur mise en place peut s'accompagner de l'entrée dans un cercle vertueux et, leur coût réduit, peut être une source d'économies en santé publique. De surcroît, leurs effets, qui ne se limitent pas aux mesures à visée lipidique, peuvent dépasser la sphère cardiovasculaire et avoir un impact bénéfique sur le risque de cancer.

Mots-clés : Diététique – prévention cardiovasculaire – cardiopathie ischémique – statines – dyslipidémies.

Summary

Although statins are widely used in cardiovascular prevention and dyslipidemia treatment, diet remains highly recommended due to several arguments in high risk patients making dietary mistakes. Indeed, dietary measures lead to an additional decrease in LDL cholesterol, which is still a major risk factor in cardiovascular diseases. They may provide a cardiovascular benefit beyond LDL cholesterol variation. The range of risk reduction can be significant and is certainly additional. Diet is crucial to control some dyslipidemia, more specifically dysbetalipoproteinemia and hyperchylomicronemia. It offers a good risk-benefit balance due to its lack of risk, and its implementation can lead to additional improvements of health behaviour. Additionally, being not expensive, it can also reduce public health expenses. Moreover, dietary intervention involves not only lipid measurements, but may reduce, beyond cardiovascular prevention, the risk of cancer.

Key-words: Diet – cardiovascular prevention – ischemic cardiopathy – statins – dyslipidemia.

Correspondance :

Philippe Moulin

Centre de diagnostic et de traitement des dyslipidémies
Fédération d'endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques, nutrition
Hôpital cardiovasculaire Louis-Pradel
Boulevard Pinel
69003 Lyon
philippe.moulin@chu-lyon.fr

© 2011 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Les enjeux

Dans le contexte de la prévention cardiovasculaire, le déséquilibre du niveau de preuve entre les traitements pharmacologiques par statine et les mesures diététiques, pourrait donner le sentiment que ces dernières seraient inutiles en face d'un traitement hypocholestérolémiant puissant. En complément du déséquilibre de niveau de preuve, il existe une asymétrie en terme de promotion. En effet, la prise en charge diététique n'est que peu ensei-

gnée lors des études médicales et en formation post-universitaire. Dans ce domaine, des informations contradictoires brouillent les messages, et induisent de la confusion pour les praticiens et les patients. Ainsi, lors de campagnes de promotion ambiguës, il a été proclamé que le beurre comportait de « bons » acides gras saturés et il a même été envisagé – à un moment – de communiquer sur le fait que les jaunes d'œuf enrichis en acides gras à longue chaîne de type n-3 participaient à la prévention cardiovasculaire !

Autour des graisses

De nos jours, malgré la pénétration des traitements médicamenteux hypocholestérolémiants, un certain nombre d'arguments forts conduisent à poursuivre l'extension des mesures diététiques dans une perspective cohérente de prévention cardiovasculaire.

Bénéfice additionnel sur l'abaissement du LDLc, facteur de risque cardiovasculaire majeur

Certes, pour le quartile des sujets ayant une alimentation optimale, il est plausible que le bénéfice lié à une intensification des mesures diététiques soit marginal [1]. Trivialement, la situation peut être résumée par l'aphorisme : il est douteux qu'il y ait un bénéfice à manger mieux que bien.

En revanche, pour la majorité des personnes ayant des apports alimentaires sub-optimaux, même en ne considérant que l'apport lipidique, le gain possible est, potentiellement, considérable. En effet, les diminutions du LDLc obtenues par le biais d'interventions nutritionnelles se surajoutent à l'effet des statines. Cela est observé pour la réduction des apports en graisses saturées, pour laquelle le taux de répondeurs est supérieur à celui observé lors de la diminution des apports en cholestérol [2, 3]. Des régimes, mêmes modérément appauvris en graisses saturées et en acides gras *trans*, abaissent le LDLc, de l'ordre de 10 %, chez des malades sous statine, avec un effet additif indépendant de l'effet de la statine [4]. Des controverses se sont développées récemment, pour considérer que dans le cadre d'apports isocaloriques, la diminution des acides gras saturés n'aurait qu'un effet marginal sur la cholestérolémie [5]. Cependant, compte tenu de la prévalence du surpoids et du syndrome métabolique, il existe un intérêt à conduire des régimes qui sont à la fois hypocaloriques et appauvris en graisses saturées, ceci d'autant plus qu'elles sont souvent présentes au sein d'aliments à haute densité énergétique. Sachant que les études d'intervention médicamenteuses ont montré, en méta-analyse, que toute diminution de 1 % du LDLc, indépendamment de son mécanisme, se traduisait potentiellement par un gain du

même ordre de grandeur sur le risque relatif de complication cardiovasculaire ischémique, toute diminution additionnelle du LDLc est potentiellement bénéfique. Alors qu'empiriquement, il est clair que l'absence de régime pauvre en graisses saturées a un effet hypercholestérolémiant chez un malade traité par statine, il faut reconnaître qu'il n'est pas évident de trouver un essai clinique ayant évalué spécifiquement cet impact chez des malades sous statine à forte dose (comparaison d'un groupe statine sans régime *versus* statine sous régime). Lors des méta-analyses évaluant la composition des apports lipidiques sur le LDLc, en général, le sous-groupe des essais conduits sous statine n'est pas individualisé.

Les bénéfices d'une diététique hypocholestérolémiante ont été évalués sur de courtes périodes, alors que certaines interventions ont démontré un effet bénéfique en terme de réduction des événements cardiovasculaires avec une interaction selon la durée de l'intervention [6]. Les effets potentiels d'une diététique hypocholestérolémiante, conduite sur le long terme, sont potentiellement considérables. Ainsi, une diminution de 12 % du LDLc d'origine génétique, et donc en place *ipso facto* sur la vie entière, s'accompagne d'une diminution de 28 % du risque de faire un accident cardiovasculaire [7]. En apparence modeste face à celle obtenue avec une statine, une telle diminution de 12 % du LDLc a une amplitude similaire à ce qui peut être obtenu par des recommandations diététiques classiques qui se cumulent, même si chacune a un effet modeste [8].

Plusieurs mesures diététiques complémentaires ont des effets hypocholestérolémiants, même si elles n'ont pas été testées lors d'essai de prévention cardiovasculaire. Il serait surprenant que l'abaissement ainsi obtenu sur le LDLc ne se traduise pas par un impact sur le risque cardiovasculaire. Les études d'observation suggèrent fortement l'existence d'un possible bénéfice, mais les biais inhérents à ces études descriptives ne permettent pas de conclure définitivement sur la relation de causalité. Il en est ainsi de la consommation de fibres, pour lesquelles de nombreuses méta-analyses ont montré une diminution de

8 à 10 % du LDLc [9]. L'enrichissement des apports en phytostérols diminue également la concentration plasmatique du LDLc, de l'ordre de 10 % [10]. L'effet est observé y compris chez les sujets traités par statine [11]. L'amplitude de l'effet sur le LDLc correspond, potentiellement, au doublement de la posologie d'une statine.

L'utilisation de ces produits a été critiquée sur la base des arguments suivants :

- dans une maladie exceptionnelle, la sitostérolémie, il existe une athérosclérose plus importante avec des concentrations de stérols 100 fois supérieures à la normale ;
 - certaines études épidémiologiques anciennes ont montré un lien entre ces concentrations et le risque cardiovasculaire ;
 - administrés à 10 fois les doses nutritionnelles usuelles, lors de l'enrichissement, les phytostérols sont faiblement absorbés et retrouvés parmi les stérols constituant les plaques athéromateuses.
- Toutefois, la faible augmentation en valeur absolue, avec des concentrations circulantes très faibles par rapport au LDLc, conduit à penser que cet inconvénient a probablement peu de retentissement, et que la balance bénéfice/risque demeure largement positive. Enfin, les études épidémiologiques initiales n'ont pas été corroborées par des cohortes portant sur de plus grands effectifs, avec des ajustements prenant en compte le fait que le taux de stérols est un marqueur de l'absorption de cholestérol.

Un bénéfice additionnel au-delà du LDLc

Les réductions de risque relatif sous statines se situent communément entre 30 et 40 % [12]. Même lors d'intensifications thérapeutiques avec abaissement du LDLc à moins de 0,7 g/l, chez des malades à haut risque cardiovasculaire, il persiste un risque résiduel substantiel qui autorise à escompter une marge de gain complémentaire lors des mesures hygiéno-diététiques. Les LDL ont un caractère athérogène, non seulement *via* leur concentration élevée, mais également *via* leurs altérations qualitatives, qui accroissent leur peroxydabilité et leur rétention dans l'intima. Il est donc

possible d'influencer ce second aspect par le biais d'interventions nutritionnelles ayant des effets qualitatifs, même lorsque les concentrations de LDLc ont été abaissées [13]. Le bénéfice résiduel sera, *a fortiori*, plus élevé si les LDL demeurent incomplètement diminuées, car les paramètres qualitatifs ne sont que partiellement indépendants de la concentration des LDL reflétée par les niveaux d'apoprotéine B (ApoB) lors des études de cohorte.

D'ores et déjà, le bénéfice additionnel de l'enrichissement des apports en acides gras polyinsaturés à longue chaîne de type n-3 a été démontré chez des sujets en prévention secondaire multi-traités, lors de l'essai du *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico* (GISSI) (1 g d'esters éthyliques d'acide éicosapentaénoïque [EPA] + d'acide docosahexaénoïque [DHA]) [14]. Lors de la *Japan EPA lipid intervention study* (JELIS), en prévention cardiovasculaire secondaire comme en prévention primaire, les malades inclus pour tester l'EPA (1 800 mg/j), contre placebo, étaient tous traités par statine à faible dose (pravastatine 10 mg, ou simvastatine 5 mg ; LDLc en fin d'étude : 1,35 g/l) [15]. Ces essais ont utilisé de fortes doses, différentes des doses nutritionnelles, ces dernières n'ayant pas un niveau de preuve élevé en termes de prévention des accidents cardiovasculaires. Quelle que soit la dose journalière, il est clair que l'effet de prévention cardiovasculaire est observé sans abaissement du LDLc. Il s'agit donc d'un modèle d'effet bénéfique pléiotrope, indépendant du LDLc.

Une quantité d'effets potentiellement importante

La diminution du risque relatif, plausible d'après les études épidémiologiques en comparant les quartiles extrêmes de consommation, atteindrait 30 % [16, 17].

Des auteurs ont modélisé les effets lipidiques délétères attendus résultant de la consommation quotidienne d'un *cheese burger + milk shake* [18]. Ferenczi *et al.* estiment que cet effet hypercholestérolémiant est antagonisé par une prise de statine, et qu'il est possible de compen-

ser le sur-risque lié à l'apport quotidien de 36 g de graisses saturées et 2,5 g d'acides gras *trans*. Ainsi, l'effet néfaste de cette quantité de lipides serait du même ordre de grandeur que le bénéfice observé sous statine, dans l'hypothèse où le sur-risque relié aux apports lipidiques excessifs pourrait être intégralement réversible lors de la prise en charge nutritionnelle. Lors de la *Lyon diet heart study*, la diminution du risque relatif de complication ischémique obtenue, au moyen d'une diète méditerranéenne, a dépassé 50 % [19, 20].

Ces amplitudes de réduction de risque se comparent donc favorablement, au moins dans certains essais cliniques, à ce qui a été obtenu lors des essais d'intervention par statine. Il est plausible qu'il existe un effet largement additif à un traitement par statine, et qu'il soit substantiel. De surcroît, ces effets bénéfiques sont observés lors des essais cliniques d'intervention diététique en intention de traiter, les difficultés d'observance sont ainsi intégrées.

Un effet irremplaçable et incontournable lors de certaines dyslipidémies

Le cas le plus typique correspond aux dysbêtalipoprotéïnémies. Elles sont consécutives à des variants génétiques de l'ApoE, qui induisent un défaut de clairance hépatique des IDL (*intermediate density lipoproteins*) via le *LDL-receptor related protein* (LRP) [21]. Ces hyperlipidémies mixtes, parfois sévères, sont athérogènes et peuvent transitoirement décompenser sur un mode d'hyperchylomicronémie. Lors des dysbêtalipoprotéïnémies, les statines, comme les fibrates, sont inefficaces lorsque les mesures diététiques ne sont pas en place. Les observations sont légions, où les traitements hypocholestérolémiants ont pu être interrompus après des changements de situation personnelle qui conduisaient à des modifications radicales d'hygiène de vie, alors qu'antérieurement le praticien était confronté à une hyperlipidémie mixte, sévère, totalement réfractaire à l'escalade des posologies, voire aux associations médicamenteuses hasardeuses.

Les hyperchylomicronémies constituent une autre situation où les statines sont totalement inefficaces et les fibrates peu influents. Ce n'est qu'en cas de réduction drastique de la charge calorique, et souvent du syndrome métabolique associé, qu'un effet de contrôle – au moins partiel – de la dyslipidémie peut être obtenu dans les hyperlipidémies de type V. Dans le cas particulier, exceptionnel, des hyperlipidémies de type I, l'apport lipidique doit être restreint à 10 à 30 g de lipides quotidiens, et les traitements médicamenteux sont, *a fortiori*, inopérants.

Des actions s'étendant au-delà des apports lipidiques

L'un des intérêts des mesures nutritionnelles correspond au fait qu'elles ne portent pas uniquement sur les apports en cholestérol et/ou en acides gras. Il existe une palette d'effets synergiques complémentaires, qui peuvent amplifier le bénéfice attendu. Il en est ainsi de la réduction des apports sodés, de l'augmentation des apports de potassium, et en fibres solubles, par le biais d'une alimentation riche en fibres et en végétaux, et de la modération de la consommation d'alcool qui améliore l'hypertension artérielle [22].

Il est intéressant de noter que la réduction de certains aliments (charcuteries grasses et fromages) permet de faire d'une pierre deux coups en réduisant graisses saturées et chlorure de sodium. La réduction de la charge calorique améliorera l'obésité abdominale et son syndrome métabolique souvent associé, il en est de même pour la réduction de l'apport en fructose qui, indépendamment de son action hypertriglycéridémiant, majore le stress oxydant qui, lui-même, joue un rôle important dans la physiopathologie des complications vasculaires lors du syndrome métabolique et du diabète de type 2 [23, 24].

Une balance risque/bénéfice avantageuse

Globalement, si l'on compare l'effet de la diététique et celui des médicaments,

Autour des graisses

la comparaison doit être celle du rapport bénéfice/risque de deux stratégies, et pas seulement celle du seul bénéfice. Le risque de suivre une diététique hypocholestérolémiante classique au long cours est probablement nul en comparaison à une alimentation traditionnelle (excessivement riche en graisses saturées, en acides gras *trans*, en chlorure de sodium, pauvre en poisson et en fruits et légumes). Les risques d'un traitement hypolipidémiant sont, quant à eux, connus à relativement court terme et, probablement, sous-estimés du fait des biais de recrutement dans les grands essais d'intervention. Ils sont plus difficiles à cerner sur le long cours, en raison des limites de la pharmacovigilance. Ainsi, dans une vaste étude d'observation, il a été montré que les sujets traités par statine présentaient plus de cataracte. Un tel effet peut facilement passer inaperçu sur des essais relativement courts, chez des sujets relativement jeunes, et être difficile à identifier sur le long terme [25]. À ce stade, une telle étude ne peut en aucun cas démontrer que cet effet secondaire potentiel est de nature à remettre en cause le ratio bénéfice/risque des statines, mais elle montre combien la prudence est nécessaire.

Un possible cercle vertueux

Les erreurs diététiques sont souvent associées à d'autres habitudes de vie perfectibles, comportant elles-mêmes un risque cardiovasculaire ischémique. Il est probable qu'un sujet entrant dans une

logique nutritionnelle vertueuse améliorera également ses autres habitudes de vie, du moins partiellement. Lors des études épidémiologiques de cohorte, les sujets présentant les scores d'hygiène de vie les plus dégradés – en terme de sédentarité – ont des niveaux de risque relatif de complication ischémique doublés [26, 27]. Une telle amplitude, même avec une amélioration partielle, laisse présager un bénéfice relatif pouvant éventuellement atteindre 50 %, largement autant que ce qui est observé dans les essais cliniques les plus puissants ou lors des méta-analyses.

L'importance des mesures non médicamenteuses d'hygiène de vie a été montrée récemment, lors d'un essai randomisé portant sur l'abord psychocomportemental dans les suites d'un infarctus du myocarde. À l'issue de 94 mois d'intervention, les sujets soumis à la thérapie comportementale avaient une réduction de 41 % du critère principal composite, qui intégrait mortalité cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral, récurrence d'infarctus myocardique et hospitalisation pour récurrence ischémique, alors qu'ils étaient soumis à un traitement de prévention des récurrences, optimisé, dans les deux groupes [28].

Des économies en termes de santé publique

Un autre enjeu concerne les aspects de coût en santé publique. Même en cas d'effet d'amplitude modeste sur le bilan lipidique, les mesures diététiques, par

essence peu onéreuses (sauf en ce qui concerne certaines formes d'enrichissement des stanols) peuvent, en prévention cardiovasculaire primaire, réduire le nombre de personnes à traiter par des molécules coûteuses. En prévention cardiovasculaire secondaire, elles pourront non seulement démultiplier l'effet des statines par le biais de la synergie des facteurs de risque cardiovasculaire, mais également permettre d'employer des doses moindres pour cibler les concentrations inférieures à 1 g/l, voire à 0,7 g/l de LDLc.

En prévention cardiovasculaire primaire, le fait de décaler légèrement la courbe de Gauss de la distribution du LDLc peut avoir, en santé publique, un effet important sur le risque attribuable, même si le gain en risque relatif est modeste. En prévention cardiovasculaire secondaire, le niveau de risque est tel que toute mesure, même d'impact limité, peut induire un gain conséquent de risque absolu.

Des effets dépassant le seul domaine des cardiopathies ischémiques

Il convient de rappeler que certaines des mesures susceptibles d'avoir un effet sur la prévention nutritionnelle du risque de cancer digestif sont similaires à celles concernant la prévention cardiovasculaire [29]. Il est donc légitime de spéculer sur un double impact bénéfique de ces mesures.

Lors des essais de prévention cardiovasculaire par statine, il n'a pas été observé de bénéfice sur le risque de cancer. Des craintes avaient été suscitées, lors d'essais cliniques en prévention primaire chez des sujets âgés, ces données n'ont pas été confirmées lors des méta-analyses [30].

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent les conflits d'intérêt suivants.

• Philippe Moulin

Consultance : AMT, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, California almond board, Danone, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk.

Bourse de recherche : AstraZeneca, sanofi-aventis, Servier.

Les points essentiels

- Il convient de conserver une intervention diététique lors d'un traitement par statines, car il existe :
 - une diminution additionnelle du LDL-cholestérol (LDLc), facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires ;
 - un bénéfice cardiovasculaire additionnel au-delà du LDLc ;
 - une quantité d'effets bénéfiques potentiellement importante ;
 - un effet irremplaçable lors de certaines dyslipidémies ;
 - une balance bénéfice/risque avantageuse ;
 - un possible cercle vertueux ;
 - des économies potentielles en termes de santé publique ;
 - des actions s'étendant au-delà des apports lipidiques ;
 - des effets bénéfiques dépassant le domaine des cardiopathies ischémiques.

Conclusion

Indépendamment du niveau de preuve limité, les difficultés de mise en œuvre au quotidien des mesures diététiques sont importantes et réelles. Notre système de santé, généreux en matière de soins curatifs et/ou pharmaceutiques, ne facilite pas l'accès aux soins de santé primaire. Ceci est d'autant plus paradoxal que, dans l'insuffisance coronarienne stable, le niveau de preuve des angioplasties est extrêmement faible et probablement circonscrit à des sous-populations de malades coronariens particulièrement sévères.

Les sommes considérables dépensées en stent dans l'angor stable ou l'ischémie myocardique silencieuse pourraient certainement être investies de façon plus efficiente dans des mesures diététiques en amont. Une fois encore, les mesures hygiéno-diététiques sont desservies par le fait que les contraintes sont quotidiennes et immédiates, alors que le bénéfice est perçu comme lointain et indiscernable puisque l'absence de survenue de complication paraît un fait normal. Ainsi, même s'il faut admettre que le niveau de preuve des mesures diététiques en prévention cardiovasculaire est modeste, la situation radicale consistant à les remettre en cause n'est pas défendable compte tenu des raisons multiples qui ont été exposées. Une fois encore, l'absence de preuve ne signifie pas la preuve de l'absence d'effet.

Au même titre qu'aucun praticien n'encouragerait la poursuite du tabac lors d'une démarche de prévention cardiovasculaire, il serait absurde de ne pas corriger des erreurs diététiques, ni optimiser la diététique, sous prétexte qu'un sujet à risque est déjà traité par une statine.

Fonds pour la recherche issus de participation à des essais cliniques, à des symposia en tant qu'orateur ; ou déplacements pour congrès avec frais pris en charge : AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck-Serono, Lilly, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Schering-Plough, Servier, Novo Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis, Takeda.

• Sybil Charrière

Participation à des enseignements post-universitaires et réunions scientifiques en tant qu'intervenante rémunérée : Novo Nordisk, sanofi-aventis, Takeda.

Déplacement pour congrès, avec frais pris en charge : AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme-Chibret/Schering-Plough, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

Prix scientifique : Unilever.

• Eric Bruckert

Honoraires pour consultance ou intervention lors de symposia : Abbott, AMT, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, California almond board, Danone, Genfit, GlaxoSmithKline, Merck-Serono, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Pfizer, Schering-Plough, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Unilever.

pos de quelques idées reçues. *Cah Nutr Diét* 2009;44:13-5.

[2] Clarke R, Frost C, Collins R, et al. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997;314:112-7.

[3] Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-55.

[4] Julia A, Marniemi J, Huupponen R, et al. Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:598-605.

[5] LaRosa JC. The role of diet and exercise in the statin era. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41:137-50.

[6] Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.

[7] Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-72.

[8] Bruckert E, Rosenbaum D. Lowering LDL-cholesterol through diet: potential role in the statin era. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:43-8.

[9] Brown L, Rosner B, Willet WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.

[10] Mensink RP, de Jong A, Lütjohann D, et al. Plant stanols dose-dependently decrease LDL-cholesterol concentrations, but not cholesterol-standardized fat-soluble antioxidant concen-

trations, at intakes up to 9 g/d. *Am J Clin Nutr* 2010;92:24-33.

[11] Thompson GR. Additive effects of plant sterol and stanol esters to statin therapy. *Am J Cardiol* 2005;96(Suppl.1A):37D-39D.

[12] Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423.

[13] Gigeux I, Jenkins DJ, Kendall CW, et al. Comparison of a dietary portfolio diet of cholesterol-lowering foods and a statin on LDL particle size phenotype in hypercholesterolaemic participants. *Br J Nutr* 2007;98:1229-36.

[14] Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al.; GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-30.

[15] Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al.; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8 [Erratum in: *Lancet* 2007;370:220].

[16] McCullough ML, Feskanich D, Rimm EB, et al. Adherence to the Dietary Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1223-31.

[17] Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.

[18] Ferenczi EA, Asaria P, Hughes AD, et al. Can a statin neutralize the cardiovascular risk of unhealthy dietary choices? *Am J Cardiol* 2010;106:587-92.

[19] de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-9 [Erratum in: *Lancet* 1995;345:738].

[20] de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.

[21] Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res* 1999;40:1933-49.

[22] Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2186-91.

[23] Faghihnia N, Tsimikas S, Miller ER, et al. Changes in lipoprotein(a), oxidized phospholipids, and LDL subclasses with a low-fat high-carbohydrate diet. *J Lipid Res* 2010;51:3324-30.

[24] Van Horn L, Johnson RK, Flickinger BD, et al.; Added Sugars Conference Planning Group. Translation and implementation of added sugars consumption recommendations: a conference report from the American Heart Association

Références

[1] Moulin P. Interventions nutritionnelles en prévention cardiovasculaire secondaire : à pro-

Autour des graisses

Added Sugars Conference 2010. *Circulation* 2010;122:2470-90 [Erratum in: *Circulation* 2010;122:e578].

[25] Hippisley-Cox J, Coupland 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. doi: 10.1136/bmj.c2197.

[26] Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001;134:96-105.

[27] Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al.; American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:406-41.

[28] Gulliksson M, Burell G, Vessby B, et al. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with

coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011;171:134-40.

[29] Ryan-Harshman M, Aldoori W. Diet and colorectal cancer: Review of the evidence. *Can Fam Physician* 2007;53:1913-20.

[30] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.