



**HAL**  
open science

# Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des dyslipidémies : de la sécurisation à l'accompagnement

Marion Miramond

► **To cite this version:**

Marion Miramond. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des dyslipidémies : de la sécurisation à l'accompagnement. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00666689

**HAL Id: dumas-00666689**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00666689>**

Submitted on 6 Feb 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNEE : 2012

N°

**LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN  
CHARGE DES DYSLIPIDEMIES :  
DE LA SECURISATION A L'ACCOMPAGNEMENT**

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**Marion MIRAMOND**  
Née le 21 mai 1987 à Grenoble (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE\*  
Le Vendredi 27 Janvier 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury :

**M. Jean CALOP**, Professeur à l'UFR de Pharmacie de Grenoble, Praticien Hospitalier au CHU de Grenoble

Directeur de thèse :

**M. Patrice FAURE**, Professeur à l'UFR de Pharmacie de Grenoble, Chef de département de Biologie Intégrée au CHU de Grenoble

Membres du Jury :

**Mme Nathalie CALOP**, Docteur en Pharmacie et Docteur es Sciences de l'Education

**M. François LAPORTE**, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences à l'UFR de Médecine de Grenoble, Praticien Hospitalier au CHU de Grenoble

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

**Université  
Joseph Fourier**   
GRENOBLE

Directeur de l'UFR : M. Pr. Christophe RIBUOT  
Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2011-2012

### PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotecnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

### PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
JR : Jean Rogot  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

Dernière mise à jour : 05/09/11

Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Directeur

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**  
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

### MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 35)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

**Université**  
**Joseph Fourier**   
GRENOBLE

### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie, à partir du 1 <sup>er</sup> novembre)

### ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

### ATER (n= 6)

BIROS Camille	ATER	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI Frédérique	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI Abdellatif	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI Marion	ATER	Physiologie (HP2,LER)
NGO TOM Esther	½ ATER	Pharmacologie (HP2,LER)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)

### MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=8)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
JR : Jean Roget  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
PRAG : Professeur Agrégé  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 08/09/2011 08/09/2011

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

## **UFR de Pharmacie de Grenoble**

---

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

**Université  
Joseph Fourier**   
GRENOBLE

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
PRAG : Professeur Agrégé  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail de thèse.

**A Monsieur le Professeur Jean CALOP,**

Merci d'avoir accepté de prendre la présidence de mon jury de thèse. Grâce à vous j'ai eu la chance d'étudier dans une faculté où la pharmacie clinique n'est pas une simple matière en option, mais une approche globale de l'enseignement et de la pratique de la pharmacie d'aujourd'hui. Vous avez su me transmettre votre passion pour ce métier et je vous en remercie.

**A Monsieur le Professeur Patrice FAURE,**

Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans cette démarche. Votre disponibilité, votre rapidité à répondre à chacune de mes sollicitations m'ont été précieuses. Grâce à vous, j'ai pu m'initier à cet exercice difficile qui consiste à écrire une thèse.

**A Madame le Docteur Nathalie CALOP,**

Merci pour votre bienveillance, votre soutien et votre aide dans la finalisation de ce travail. Au cours de mon parcours universitaire vous avez été l'un des premiers pharmaciens à me parler de la « vraie vie » avec un traitement médicamenteux, des difficultés liées à celui-ci, et du rôle que le pharmacien pouvait jouer dans l'accompagnement des patients. Vous faites partie des pharmaciens qui m'ont fait choisir la filière officine par conviction, et je souhaite vous en remercier.

**A Monsieur le Docteur François LAPORTE,**

Merci d'avoir accepté de faire parti de ce jury. J'ai beaucoup apprécié à la fois la rapidité avec laquelle vous m'avez donné votre accord et l'intérêt que vous avez su manifester pour mon sujet.

Je tiens ensuite à remercier l'ensemble des membres de ma famille, mes parents, mon frère, mes grands-parents, mon oncle, ma tante, mes cousins mais aussi mes amis sans qui ma vie ne serait pas ce qu'elle est aujourd'hui !

**A mes Parents, « la fine équipe ! »**

Merci pour votre soutien inébranlable dans tous les moments clés de ma vie, pour avoir toujours cru en moi, même dans mes moments de doute et pour avoir su supporter mes baisses de moral et mes petites sautes d'humeur. Comme quoi, il y a des avantages à être une fille de psy !

Les mots me manquent pour vous dire à quel point je vous suis reconnaissante d'avoir contribué à faire de moi celle que je suis, avec mes qualités (et mes défauts).

**A Fabien et Christelle,**

Merci Fabien d'avoir toujours été présent pour moi tout au long de ces années. Tu as su me soutenir, me guider, me conseiller et parfois même me reconforter dans les moments difficiles. Nos études nous ont beaucoup rapprochés ces dernières années, nous donnant chaque jour un peu plus de quoi animer nos réunions familiales pour mon plus grand bonheur. Christelle, merci pour ta gentillesse, ta présence, ta générosité et tous les fous-rires que nous avons partagés ces dix dernières années.

**A la mia Nonna,**

Grazie della tua gentilezza, del tuo affetto e delle tue espressioni che mi ricordano le mie origini. E grazie mille per le tue marmellate che mi fanno ogni volta ridiventare una piccola bambina.

**A Benjamin,**

Merci d'être devenu mon fournisseur officiel de motivation, de soutien et d'affection. Ta présence, malgré la distance, est un véritable moteur dans tous les projets que j'entreprends.

**A « mes mamans adoptives et coco »,**

Merci d'avoir su créer un cocon protecteur dans lequel j'ai pu apprendre à vos côtés, toujours dans la joie et la bonne humeur. Je suis heureuse d'avoir eu la chance de compter parmi les étudiants qui ont croisé votre route, et j'espère que nos chemins ne s'éloigneront pas trop. Et surtout merci pour m'avoir tant de fois posé la question qui fâche : « Et ta thèse ? »



**A l'équipe de la diabéto, Ryme, Nouredine, Pierre et tous les autres,**

Je n'oublie pas que c'est avec vous que j'ai appris à travailler en équipe, même si pour certains, les externes en pharmacie servent surtout à « tester les chariots de réa ».

**A mes amis,**

A ceux que je connais depuis ma plus tendre enfance, ceux qui ont croisé ma route au lycée et tous ceux que j'ai rencontré au cours de mes études de pharmacie. Merci de votre amitié, de votre soutien et pour tous ces moments partagés ... et ceux à venir !

**A mon chat, Saxo,**

Mon fidèle compagnon, qui a su préparer avec moi le concours de première année, les partiels et bien évidemment la thèse. Tes coups de griffes ont su me sortir de mes moments de torpeur ou de dépression. Tes ronronnements ont bercé mes longues heures de révision et de travail. Et les caresses que tu as su me réclamer avec autant d'insistance m'ont constamment assurée de ton indéfectible affection.

# SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>6</b>
<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>9</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS :</b> .....	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>14</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LES DYSLIPIDEMIES</b> .....	<b>16</b>
1) LES LIPOPROTEINES : .....	17
1.1) <i>Structure et composition</i> : .....	17
1.1.1) Le cholestérol : .....	18
1.1.2) Les triglycérides : .....	19
1.1.3) Les phospholipides : .....	19
1.1.4) Les apolipoprotéines : .....	20
1.2) <i>Classification</i> : .....	20
1.2.1) Les Chylomicrons : .....	21
1.2.2) Les VLDL : .....	21
1.2.3) Les LDL : .....	21
1.2.4) Les HDL : .....	22
2) LES VOIES DE TRANSPORT DES LIPIDES DANS L'ORGANISME : .....	22
2.1) <i>Voie entéro-hépatique</i> : .....	23
2.2) <i>Voie endogène</i> : .....	25
2.3) <i>Transport reverse du cholestérol</i> : .....	26
3) CLASSIFICATION DES DYSLIPIDEMIES .....	26
3.1) <i>Les dyslipidémies primaires</i> : .....	27
3.1.1) Type I : hyperchylomicronémie. ....	27
3.1.2) Type IIa : Hypercholestérolémie pure .....	28
3.1.3) Type IIb : hyperlipidémie mixte .....	28
3.1.4) Type III : hyperlipidémie mixte .....	29
3.1.5) Type IV : hypertriglycéridémie endogène. ....	29
3.1.6) Type V : hypertriglycéridémie endogène et exogène. ....	29
3.2) <i>Les dyslipidémies secondaires</i> : .....	30
4) EPIDEMIOLOGIE : .....	31
<b>DEUXIEME PARTIE : ATHEROSCLEROSE ET RISQUE CARDIO-VASCULAIRE</b> .....	<b>34</b>
1) L'ATHEROSCLEROSE : .....	35
1.1) <i>Initiation</i> : .....	36
1.2) <i>Progression</i> : .....	37
1.2.1) Formation de la plaque mature : .....	37
1.2.2) Plaque d'athérosclérose compliquée ou à risque : .....	38
2) LES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE : .....	38
2.1) <i>Les lipides sériques</i> : .....	39
2.1.1) Cholestérol total (CT) et LDL-c : .....	39
2.1.2) Le HDL-c : .....	40
2.1.3) Les triglycérides : .....	41
2.2) <i>Les facteurs non modifiables</i> : .....	41

2. 2. 1 )	Age et sexe :.....	41
2. 2. 2 )	Hérédité : les antécédents cardiovasculaires familiaux .....	41
2. 3 )	<i>Les facteurs modifiables</i> :.....	42
2. 3. 1 )	Tabac :.....	42
2. 3. 2 )	L'hypertension artérielle permanente : .....	42
2. 3. 3 )	Diabète de type 2 (DT2):.....	42
2. 3. 4 )	Obésité : .....	43
2. 3. 5 )	Sédentarité : .....	43
2. 4 )	<i>Autres facteurs : les facteurs prédisposant</i> .....	44
2. 4. 1 )	L'uricémie :.....	44
2. 4. 2 )	L'hyperhomocystéinémie :.....	44
2. 4. 3 )	Paramètres inflammatoires : fibrinogène, CRP .....	44
2. 4. 4 )	La Lp(a) .....	45
3 )	LE SYNDROME METABOLIQUE : .....	45
4 )	EVALUATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE GLOBAL : .....	47
4. 1 )	<i>Le risque cardio-vasculaire</i> :.....	47
4. 2 )	<i>Prévention du risque cardio-vasculaire</i> :.....	48
4. 2. 1 )	La prévention primaire : .....	48
4. 2. 2 )	La prévention secondaire : .....	48
4. 2. 3 )	La prévention primo-secondaire : .....	48
4. 2. 4 )	La prévention tertiaire : .....	49
4. 3 )	<i>Approche globale du risque cardio-vasculaire</i> : .....	49
4. 3. 1 )	Sommation des différents facteurs de risque : .....	50
4. 3. 2 )	Méthodes mathématiques : les modèles de risque.....	51
4. 4 )	<i>Définition du haut risque cardio-vasculaire:</i> .....	53
4. 4. 1 )	Mesure des facteurs de risque : .....	54
4. 4. 2 )	Détection d'athérosclérose infraclinique : .....	55
4. 4. 3 )	Ischémie myocardique silencieuse :.....	55
<b>TROISIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DYSLIPIDEMIQES .....</b>		<b>56</b>
1 )	DEPISTAGE : .....	57
2 )	RECOMMANDATIONS : .....	59
2. 1 )	<i>Schéma général</i> :.....	59
2. 2 )	<i>Objectifs thérapeutiques</i> :.....	60
2. 2. 1 )	Elévation du LDL-c :.....	60
2. 2. 2 )	Elévation des triglycérides : .....	62
3 )	PRISE EN CHARGE HYGIENO-DIETETIQUE : .....	62
3. 1 )	<i>Activité physique</i> : .....	62
3. 2 )	<i>Sevrage tabagique</i> :.....	63
3. 3 )	<i>Recommandations diététiques</i> : .....	64
3. 3. 1 )	Bases de la prise en charge nutritionnelle : .....	65
3. 3. 2 )	Traitement diététique de l'hypercholestérolémie :.....	70
3. 3. 3 )	Traitement diététique des hypertriglycéridémies : .....	70
4 )	PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE : .....	71
4. 1 )	<i>Recommandations</i> :.....	71
4. 2 )	<i>Les différentes classes d'hypolipémiants</i> : .....	75
4. 2. 1 )	Les statines : inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : .....	75
4. 2. 2 )	Les fibrates :.....	82
4. 2. 3 )	Les résines échangeuses d'ions :.....	85
4. 2. 4 )	Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol : .....	87
4. 2. 5 )	L'acide nicotinique :.....	90
4. 2. 6 )	Les huiles de poissons : .....	93

<b>QUATRIEME PARTIE : L'OBSERVANCE, LE DEFI DE LA MALADIE CHRONIQUE.....</b>	<b>94</b>
1) OBSERVANCE, ADHESION, ALLIANCE THERAPEUTIQUE : DE QUOI PARLE-T-ON ?.....	97
2) QUELS SONT LES ENJEUX DE L'OBSERVANCE ? .....	99
3) ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE : .....	100
4) LES COFACTEURS D'OBSERVANCE :.....	104
4.1) <i>Les facteurs cognitifs</i> :.....	105
4.2) <i>Les facteurs sociaux</i> : .....	106
4.3) <i>Les facteurs comportementaux</i> : .....	106
4.4) <i>Les facteurs émotionnels</i> : .....	107
5) LA RELATION THERAPEUTIQUE : .....	107
6) CONTEXTE DES DYSLIPIDEMIES :.....	111
7) L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT : UN OUTIL D'AVENIR.....	113
<b>CINQUIEME PARTIE : LA PLACE DU PHARMACIEN DANS LE PARCOURS DE SOINS.....</b>	<b>118</b>
1) ÉVOLUTION DU METIER DE PHARMACIEN D'OFFICINE : .....	119
2) PHARMACIEN D'OFFICINE : UNE PLACE DE CHOIX DANS LE PARCOURS DE SOINS .....	120
3) LA LOI HPST : LES NOUVELLES MISSIONS DU PHARMACIEN .....	122
4) LES OBSTACLES A CETTE EVOLUTION : .....	123
4.1) <i>Le mode de rémunération</i> :.....	123
4.2) <i>La formation pharmaceutique</i> : .....	124
4.3) <i>La coopération</i> :.....	125
<b>CONCLUSION :.....</b>	<b>126</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>128</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : STRUCTURE GENERALE D'UNE LIPOPROTEINE .....	17
FIGURE 2 : LES VOIES DE TRANSPORT INTRAVASCULAIRE DU CHOLESTEROL.....	23
FIGURE 3 : ASSEMBLAGE INTRACELLULAIRE DES CHYLOMICRONS.....	24
FIGURE 4 : METABOLISME DES LIPOPROTEINES : ROLE DES DIFFERENTES PROTEINES IMPLIQUEES .....	25
FIGURE 5 : PREVALENCES DES DYSLIPIDEMIES EN FRANCE.....	31
FIGURE 6 : FREQUENCE DES DYSLIPIDEMIES NON TRAITEES ET TRAITEES PAR HYPOLIPEMIANTS .....	32
FIGURE 7 : DISTRIBUTION DES DIFFERENTES DYSLIPIDEMIES CHEZ LES PATIENTS DE L'ETUDE FAST-MI.....	32
FIGURE 8 : EVOLUTION DES LESIONS D'ATHEROSCLEROSE.....	37
FIGURE 9 : RELATION ENTRE TAUX DE CHOLESTEROL ET RISQUE DE MORTALITE CARDIO-VASCULAIRE.....	40
FIGURE 10: EVALUATION DE LA MORTALITE CARDIO-VASCULAIRE A 10 ANS .....	52
FIGURE 11 : SCHEMA DE PRISE EN CHARGE DU PATIENT DYSLIPIDEMIQUE : DEFINITION DE L'OBJECTIF THERAPEUTIQUE .....	61
FIGURE 12: LES COFACTEURS D'OBSERVANCE.....	104
FIGURE 13 : CERCLE DE PROCHASKA .....	108
FIGURE 14 : ETP INTEGREE A LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT .....	117
TABLEAU I : CLASSIFICATIONS ET CARACTERISTIQUES DES DYSLIPIDEMIES .....	27
TABLEAU II: DYSLIPIDEMIES SECONDAIRE OU D'ORIGINE IATROGENE .....	30
TABLEAU III: CLASSIFICATION DES LESIONS D'ATHEROSCLEROSE .....	36
TABLEAU IV: CRITERES DIAGNOSTIQUES DU SYNDROME METABOLIQUE .....	46
TABLEAU V : FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE DEVANT ETRE PRIS EN COMPTE POUR LE CHOIX DE L'OBJECTIF.....	50
TABLEAU VI : DEFINITION DU HAUT RISQUE CARDIO-VASCULAIRE (RISQUE CORONARIEN EQUIVALENT).....	54
TABLEAU VII : CONDUITE A TENIR POUR UTILISER UNE ASSOCIATION D'HYPOLIPEMIANTS .....	73
TABLEAU VIII : CRITERES DE CHOIX D'UNE ASSOCIATION D'HYPOLIPEMIANTS .....	74
TABLEAU IX : REDUCTION DU LDL-C EN FONCTION DE LA NATURE ET DE LA DOSE DE LA STATINE .....	76
TABLEAU X : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES STATINES .....	77
TABLEAU XI : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES SPECIFIQUES DES STATINES .....	79
TABLEAU XII : AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES METHODES D'EVALUATION DE L'OBSERVANCE .....	102

## LISTE DES ABREVIATIONS :

<b>ACAT</b> : Acyl-CoA Cholestérol Acyltransférase	<b>IDL</b> : Intermediate Density Lipoproteins
<b>AFSSAPS</b> : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé	<b>IDM</b> : Infarctus Du Myocarde
<b>AHA</b> : American Heart Association	<b>IMC</b> : Indice de Masse Corporelle
<b>AIT</b> : Accident Ischémique transitoire	<b>INR</b> : International Normalised Ratio
<b>ANAES</b> : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé	<b>LCAT</b> : Lécithine Cholestérol Acyl Transférase
<b>AOMI</b> : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs	<b>LDL</b> : Low Density Lipoproteins
<b>AVC</b> : Accident vasculaire cérébral	<b>LDL-c</b> : LDL- cholestérol
<b>CETP</b> : Cholesteryl Ester Transfer Protein	<b>LDL-R</b> : Récepteur des LDL
<b>CI</b> : Contre-indication	<b>LH</b> : Lipase Hépatique
<b>CPK</b> : Créatine Phosphokinase	<b>Lp (a)</b> : Lipoprotéine (a)
<b>CRP</b> : protéine C réactive	<b>LPL</b> : Lipoprotéine Lipase
<b>CT</b> : Cholestérol Total	<b>LRP</b> : LDL Receptor-Related Protein
<b>CYP 450</b> : cytochrome P 450	<b>MMP</b> : Métalloprotéase
<b>DT2</b> : Diabète de type 2	<b>MTP</b> : Microsomal Triglyceride Transfer Protein
<b>EAL</b> : Exploration d'une Anomalie Lipidique	<b>NCEP/ATP III</b> : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
<b>ESC</b> : European Society of Cardiology	<b>NHLBI</b> : National Heart Lingand Blood Institute
<b>ETP</b> : Education Thérapeutique du Patient	<b>NSFA</b> : Nouvelle Société Française d'Athérosclérose
<b>HAS</b> : Haute Autorité de Santé	<b>OMS</b> : Organisation Mondiale de la Santé
<b>HDL</b> : High Density Lipoproteins	<b>PAD</b> : Pression Artérielle Diastolique
<b>HDL-c</b> : HDL cholesterol	<b>PAS</b> : Pression Artérielle Systolique
<b>HMG-CoA réductase</b> : Hydroxy- MéthylGlutaryl Coenzyme A réductase	<b>PE</b> : Précaution d'Emploi
<b>HPST</b> : Hôpital Patients Santé Territoires	<b>PLTP</b> : Phospholipid Transfer Protein
<b>HTA</b> : Hypertension Artérielle	<b>PPAR</b> : Peroxisome Proliferator Activated Receptors
<b>IDF</b> : International Diabetes Federation	<b>VLDL</b> : Very Low Density Lipoproteins

## **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), joue un rôle prépondérant dans leur physiopathologie. Responsable de 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)).

La prise en charge du patient dyslipidémique doit s'intégrer dans une gestion globale du risque cardio-vasculaire, impliquant notamment la correction de l'ensemble des facteurs de risque vasculaire modifiables (tabac, hypertension artérielle, diabète, obésité et sédentarité). Elle a pour but de prévenir l'apparition (prévention primaire) ou la récurrence (prévention secondaire) des complications cardio-vasculaires.

Cette prise en charge repose sur des mesures hygiéno-diététiques, complétées si nécessaire par un traitement hypolipémiant. Elle tend à s'améliorer, mais reste souvent imparfaite quant au suivi des recommandations. De plus, de par son caractère de maladie silencieuse et chronique, la dyslipidémie pose plusieurs problématiques, notamment d'observance et d'adhésion thérapeutique des patients.

Si le pharmacien est reconnu depuis de nombreuses années comme un professionnel de santé, ses fonctions sont souvent floues pour les patients, ainsi que pour de nombreux professionnels de santé. La loi Hôpital Patients Santé Territoires (HPST) de 2009 a permis de clarifier la situation et de définir de nouvelles missions du pharmacien.

Il faut souligner que le pharmacien tient une place de choix dans le parcours de soin. D'une part, il permet d'uniformiser le discours médical pour des patients issus de circuits différents (prise en charge hospitalière, médecin spécialiste ou encore médecin généraliste).

D'autre part il permet de détecter les problèmes d'iatrogénie, d'interactions médicamenteuses ou encore d'observance. Car le pharmacien devient de plus en plus le seul professionnel de santé de proximité.

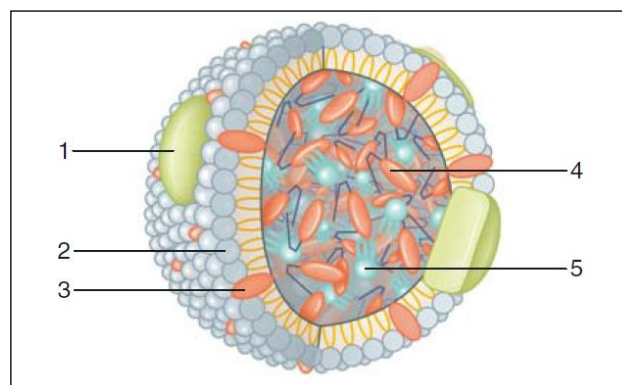


# **Première Partie : Les dyslipidémies**

## 1 ) Les lipoprotéines :

Les principaux lipides sanguins sont : le cholestérol, les triglycérides et les phospholipides. Ce sont des composés hydrophobes, qui nécessitent d'être intégrés au sein de véhicules complexes, les lipoprotéines, afin d'être transportés à travers les milieux biologiques aqueux (circulation sanguine, circulation lymphatique et liquide interstitiel).

### 1.1 ) Structure et composition :



**Figure 1 : Structure générale d'une lipoprotéine<sup>(1)</sup>**

1. Apolipoprotéines ;
2. Phospholipides ;
3. Cholestérol non estérifié ;
4. Cholestérol estérifié ;
5. Triglycérides

Les lipoprotéines se composent<sup>(1)</sup> :

- D'un noyau central hydrophobe, contenant le cholestérol estérifié et les triglycérides.
- D'une enveloppe amphiphile composée de phospholipides, de cholestérol non estérifié et des apolipoprotéines.

### 1. 1. 1 ) Le cholestérol :

Chez l'homme le cholestérol a deux origines principales<sup>(2)</sup> :

- L'apport alimentaire qui se situe en moyenne entre 300 et 600 mg/j. Cette source exogène est minoritaire et représente en moyenne 30% des besoins quotidiens.
- La synthèse endogène, essentiellement hépatique (environ 1g/j, soit 70% des besoins).

L'homéostasie du cholestérol dépend de mécanismes de régulation complexes entre l'apport alimentaire, la synthèse hépatique, son utilisation et son élimination. Ils sont au nombre de trois et dépendent de la concentration intracellulaire de cholestérol<sup>(3)</sup>:

- Régulation par répression de l'activité de l'hydroxy-méthylglutaryl Coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), enzyme impliquée dans la première étape de synthèse du cholestérol. La synthèse de cette enzyme est inhibée par un excès de cholestérol intracellulaire.
- Régulation de la vitesse d'estérification. L'augmentation de la concentration intracellulaire de cholestérol va induire une augmentation de la vitesse de synthèse de l'acyl-CoA cholestérol acyltransférase (ACAT), enzyme responsable de l'estérification du cholestérol, permettant ainsi sa mise en réserve.
- Régulation de la synthèse des récepteurs membranaires du cholestérol. L'augmentation intracellulaire de celui-ci entraîne une diminution de ses récepteurs à la surface cellulaire.

Le maintien de l'équilibre du cholestérol est primordial car il est indispensable à la vie. Il est essentiel pour moduler la fluidité des membranes. Il intervient de façon majeure dans la synthèse endocrinienne car c'est un précurseur d'hormones stéroïdiennes (progestérone, œstradiol, cortisol, aldostérone, testostérone...). Il est également le précurseur de la vitamine D et des acides biliaires.

### **1. 1. 2 ) Les triglycérides<sup>(3)</sup> :**

Les triglycérides jouent un rôle fondamental de substrat énergétique pour l'organisme, notamment lorsque les stocks d'énergie glucidique sont utilisés. Ils résultent de l'association d'une molécule de glycérol et de trois molécules d'acides gras à longues chaînes

L'origine des triglycérides est principalement alimentaire et dans une moindre mesure hépatique :

- Origine alimentaire : les triglycérides alimentaires sont hydrolysés en acides gras par la lipase pancréatique. Les acides gras et monoglycérides ainsi formés s'associent aux sels biliaires pour former des micelles capables d'être absorbées par les entérocytes. Les enzymes intracellulaires présentes pourront ainsi synthétiser des nouveaux triglycérides qui seront ensuite intégrés au sein des chylomicrons pour être transportés dans la circulation sanguine.
- Origine hépatique : dans le foie, les acides gras endogènes sont transformés en triglycérides qui sont incorporés aux Very Low Density Lipoproteins (VLDL) permettant ainsi leur transport.

### **1. 1. 3 ) Les phospholipides<sup>(3)</sup> :**

Les phospholipides sont des molécules amphiphiles constituées d'une tête hydrophile et de deux queues hydrophobes. Ce sont les composants principaux des membranes cellulaires. Ils constituent l'enveloppe externe des lipoprotéines, permettant ainsi le transport d'un cœur hydrophobe dans un milieu biologique aqueux.

#### **1. 1. 4 ) Les apolipoprotéines<sup>(1)</sup> :**

Les apolipoprotéines, également appelées apoprotéines, sont des protéines présentes à la surface des lipoprotéines. Il en existe plusieurs groupes (A, B, C ...) eux-mêmes divisés en sous groupe (Apo A-I, A-II, A-III ...) aboutissant ainsi à une classification complexe de ces molécules.

C'est la composition en apoprotéines (combinaison parfois complexe) qui confère aux lipoprotéines leur identité, leurs propriétés fonctionnelles ainsi que leur devenir métabolique. Ainsi selon leurs identités, elles présentent différentes fonctions :

- Protéines de structure des lipoprotéines (exemples : apo B48 pour les chylomicrons, apo B100 pour les VLDL et Low Density Lipoproteins (LDL) ...)
- Activateurs/ inhibiteurs d'enzymes (exemples : apo A-I activateur de la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT), apo C-III inhibiteur de la lipoprotéine lipase (LPL) ...)
- Ligands pour les récepteurs cellulaires (exemples : apo B ligand des récepteurs LDL, apo E ligand des récepteurs hépatiques des High Density Lipoproteins (HDL)...) )
- Echangeurs de lipides entre les lipoprotéines (exemple : Cholesteryl ester transfer protein (CETP)).

#### **1. 2 ) Classification<sup>(1,3)</sup> :**

On distingue quatre principales classes de lipoprotéines : les chylomicrons, les VLDL, les LDL et les HDL. Chacune d'entre elles est caractérisée par sa densité, son coefficient de flottation, sa migration électrophorétique ainsi que sa composition en lipides et en protéines. Sous l'influence des apoprotéines, des enzymes lipolytiques et des récepteurs cellulaires, elles subissent en permanence des remaniements lors de leur transfert.

### **1. 2. 1 ) Les Chylomicrons :**

Uniquement présents en phase postprandiale, ce sont des lipoprotéines de très grande taille, riches en triglycérides. Ils sont synthétisés au sein des entérocytes et sécrétés par l'intestin dans le système lymphatique pour rejoindre ensuite la circulation sanguine. Ces chylomicrons vont contribuer au transport entéro-hépatique des lipides, voie métabolique au cours de laquelle leurs triglycérides seront hydrolysés et captés par les tissus périphériques pour y être stockés (tissu adipeux), ou dégradés à des fins énergétiques (muscle strié).

### **1. 2. 2 ) Les VLDL :**

Les VLDL sont des lipoprotéines de grande taille, riches en triglycérides. Leur synthèse hépatique est favorisée en période postprandiale par la sécrétion d'insuline. Elles sont impliquées dans la voie endogène du cholestérol, permettant ainsi le transport des lipides endogènes du foie vers les tissus périphériques.

### **1. 2. 3 ) Les LDL :**

Classe très hétérogène, ce sont des lipoprotéines de petite taille, riches en cholestérol et dont l'apoprotéine majoritaire est l'apo B100. Elles sont le produit final de la cascade lipolytique VLDL – IDL – LDL. La LPL, en hydrolysant les triglycérides des VLDL conduit à la formation de lipoprotéines intermédiaires les Intermediate Density Lipoproteins (IDL), qui sous l'action de la lipase hépatique (LH) donneront les LDL. Lipoprotéines qui sont appauvries en triglycérides mais enrichies en ester de cholestérol sous l'effet de la CETP.

Elles assurent ainsi la distribution du cholestérol aux tissus. Ce sont les principales particules athérogènes.

#### **1. 2. 4 ) Les HDL :**

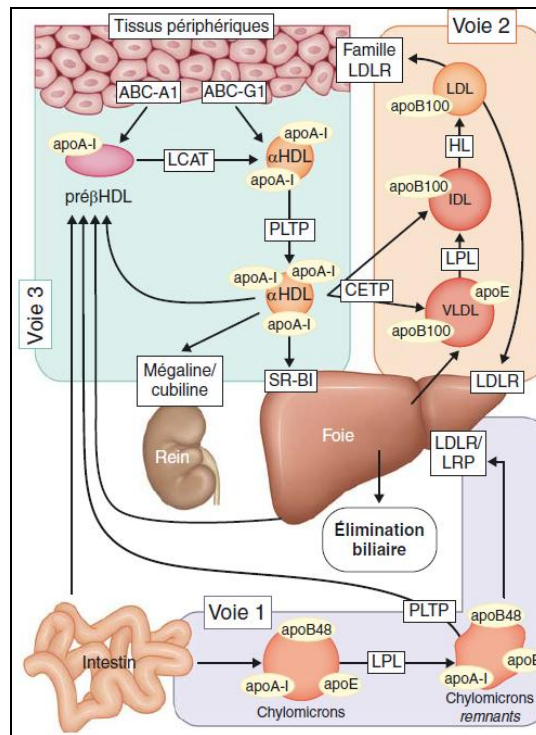
Les HDL sont des particules de petite taille, riches en cholestérol et en protéines, essentiellement apo AI. Elles proviennent du remodelage intravasculaire des HDL natives, les préβHDL. Celles-ci possèdent plusieurs origines. Elles peuvent être directement synthétisées par le foie et l'intestin, ou provenir des produits résiduels issus du métabolisme intravasculaire des chylomicrons et des VLDL. Au cours de leur transit, elles subiront de multiples remodelages sous l'action de la:

- CETP : responsable d'échange des esters de cholestérol des HDL contre les triglycérides des VLDL.
- LH : qui hydrolysera ces triglycérides.
- Phospholipid Transfer Protein (PLTP) : responsable d'échanges de composés de surface.

Les HDL ainsi formées assurent le transport reverse du cholestérol des tissus vers le foie. Elles jouent un rôle protecteur vis-à-vis du risque vasculaire.

## **2 ) Les voies de transport des lipides dans l'organisme<sup>(1,3)</sup> :**

Au sein de l'organisme on distingue trois voies de transport des lipides. La première, par l'intermédiaire des entérocytes permet l'absorption des lipides alimentaires. La deuxième fait intervenir le foie, organe central du métabolisme lipidique, afin de distribuer les lipides aux tissus périphériques. La dernière, quant à elle correspond au retour du cholestérol des tissus périphériques au foie où il sera éliminé sous forme de sels biliaires.



**Figure 2 : les voies de transport intravasculaire du cholestérol<sup>(1)</sup>**

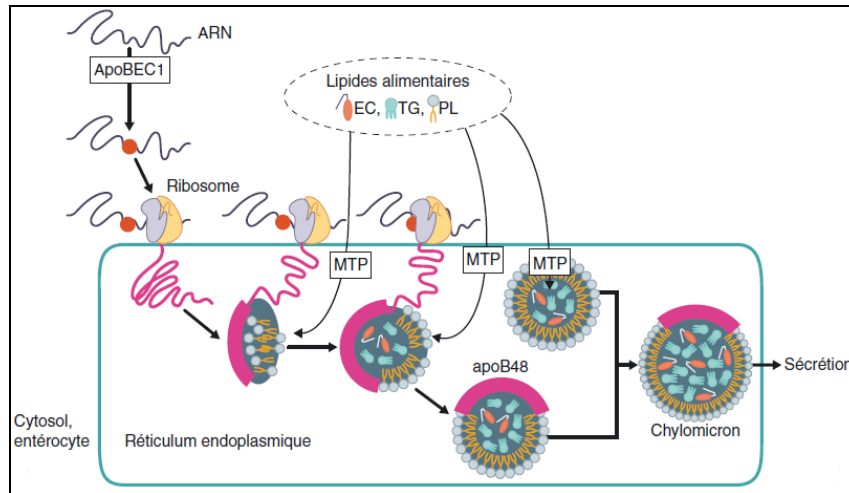
Voie 1 : voie entéro-hépatique ; Voie 2 : voie endogène ;  
Voie 3 : transport reverse du cholestérol

### 2. 1 ) Voie entéro-hépatique :

Pour être absorbés au niveau intestinal, les lipides doivent nécessairement être hydrolysés afin de former des acides gras libres, du cholestérol libre, des monoglycérides ainsi que des phospholipides. Molécules qui seront ensuite solubilisées par les sels biliaires.

Au niveau des entérocytes, les triglycérides sont réassemblés. Une partie du cholestérol est estérifié par l'ACAT, permettant ainsi l'assemblage des chylomicrons.





**Figure 3 : Assemblage intracellulaire des chylomicrons<sup>(1)</sup>**

(EC : Cholestérol estérifié ; TG : triglycérides ; PL : phospholipides)

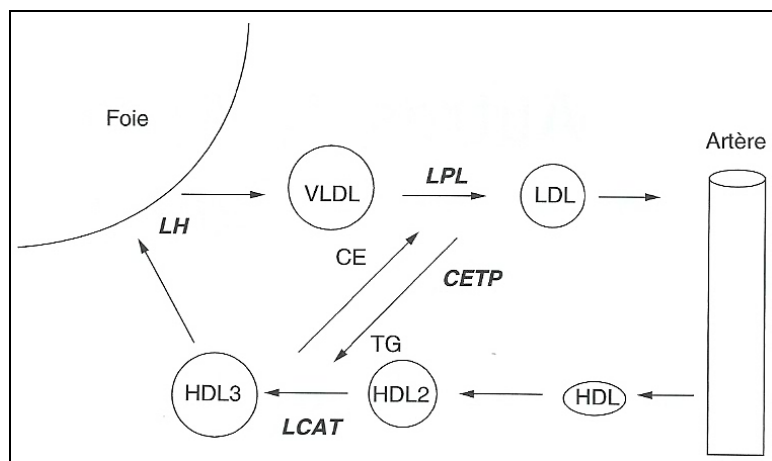
L'apo B48 et la Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) jouent un rôle primordial dans l'assemblage et la sécrétion des chylomicrons. L'apo B48 est le site principal de lipidation. Cependant le transfert des triglycérides, des esters de cholestérol et des phospholipides nécessite l'action de la MTP. Elle exerce un contrôle qualitatif sur cet assemblage, en maintenant des apports adéquats entre les différents composants assurant ainsi la stabilité de l'édifice.

Ces lipoprotéines ainsi formées seront sécrétées au sein de la circulation générale par l'intermédiaire de la circulation lymphatique.

Les chylomicrons natifs contiennent les apoprotéines A-I, A-II et A-IV et acquièrent rapidement les apoprotéines C-II et E. Ils se lient ensuite rapidement à la LPL qui hydrolyse les triglycérides, grâce à son cofacteur l'apo C-II, produisant ainsi des acides gras libres qui seront captés par les tissus. Cette étape favorise le détachement de composants de surface, les apo A et C, contribuant à la formation de particules HDL natives, les préβHDL. Les particules résiduelles (chylomicrons remnants) seront pour une part directement internalisées par les tissus, et pour l'autre part, captées par le foie par les récepteurs des LDL (LDL-R) et les récepteurs LDL receptor-related protein (LRP) afin d'être catabolisées.

## 2. 2 ) Voie endogène :

La synthèse et la sécrétion par le foie de VLDL initie une nouvelle voie de transport des lipides permettant la distribution de ceux-ci aux tissus. Les mécanismes de synthèse des VLDL au niveau hépatique sont similaires à ceux des chylomicrons au niveau intestinal. Cependant, dans ce cas ils font intervenir l'apo B100 et non sa forme tronquée l'apo B48. Au niveau de la circulation sanguine, les VLDL vont subir un remodelage structural conduisant à la formation des IDL puis enfin des LDL.



**Figure 4 : Métabolisme des lipoprotéines : rôle des différentes protéines impliquées<sup>(3)</sup>**

Cette cascade implique l'action de la LPL et de la LH qui entraîne une diminution progressive du cœur hydrophobe. Cette diminution en triglycérides s'accompagne en parallèle d'un enrichissement de la lipoprotéine en esters de cholestérol provenant des HDL sous l'action de la CETP.

Tout au long de la cascade lipolytique, les lipoprotéines (VLDL, IDL et LDL) peuvent être captées par le foie ou les tissus périphériques par liaison à leurs récepteurs cellulaires spécifiques. Au niveau des récepteurs LDL-R, les particules LDL se fixent dans un premier temps puis sont endocytées dans des vésicules lysosomales où tous les constituants lipidiques et protéiques sont dégradés.

### **2. 3 ) Transport reverse du cholestérol :**

Les tissus périphériques sont pour la plupart incapables de cataboliser le cholestérol. Afin de maintenir un équilibre au sein des tissus, le cholestérol excédentaire doit donc être transporté jusqu'au foie, principal organe responsable de son élimination.

Les particules HDL natives, également appelées pré $\beta$ HDL, sont soit directement synthétisées par le foie, soit issues de la lipolyse des particules riches en triglycérides. Enfin les pré $\beta$ HDL peuvent être générées secondairement au remodelage intravasculaire des  $\alpha$ HDL.

Après sa prise en charge par les pré $\beta$ HDL, et son transfert dans le compartiment intravasculaire, le cholestérol va être estérifié par la LCAT pour rejoindre le cœur hydrophobe. Cette étape transforme les pré $\beta$ HDL en  $\alpha$ HDL. Ces esters de cholestérol pourront suivre deux voies métaboliques:

- Transfert aux VLDL sous l'action de la CETP en échange de triglycérides.
- Maintient au sein des  $\alpha$ HDL jusqu'à leur prise en charge par les tissus cibles, notamment le foie.

Enfin la captation sélective des esters de cholestérol des HDL par le foie constitue l'étape finale, limitante et essentielle de la voie du transport reverse du cholestérol. Celui-ci est ensuite métabolisé par voie extralysosomale, constituant ainsi la principale source de cholestérol biliaire. En revanche, le cholestérol provenant des LDL et VLDL peut être stocké ou éliminé sous forme de sels biliaires<sup>(4)</sup>.

### **3 ) Classification des dyslipidémies**

Les dyslipidémies correspondent à une modification quantitative des lipides sanguins et de leurs lipoprotéines. On en distingue deux grandes classes :

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

### 3. 1 ) Les dyslipidémies primaires <sup>(5,6)</sup>:

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

Classification de De Genes	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 ++

**Tableau I : Classifications et caractéristiques des dyslipidémies<sup>(6)</sup>**

#### 3. 1. 1 ) Type I : hyperchylomicronémie.

Elle correspond à 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 aiguë toujours contemporaine d'une poussée d'hypertriglycéridémie classiquement supérieure à 10g/l, pouvant parfois atteindre 30g/l.

### **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...)

### **3. 1. 3 ) Type IIb : hyperlipidémie mixte**

Cette hyperlipidémie mixte est caractérisée par l'élévation des triglycérides (VLDL) et du cholestérol (LDL-c). Associée à cette élévation, il peut exister une diminution du HDL-cholestérol (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.

### **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 athérogénécité.

### **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.

### **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.

### 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.

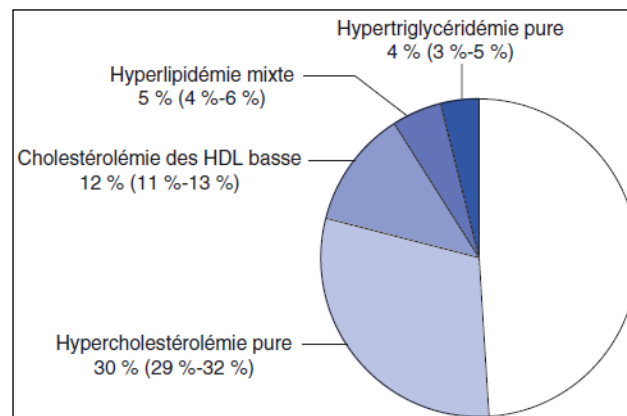
	Hypercholestérolémie	Hypertriglycériémie	Dyslipidémie mixte
<b>Dyslipidémie secondaire</b>			
Diabète	+	++	+
Hypothyroïdie	+++		+
Syndrome de Cushing		+++	+
Syndrome néphrotique	+++		++
Insuffisance rénale chronique		++	
Cholestase	+++		
Infection par le VIH		++	
Alcoolisme		+++	
	Hypercholestérolémie	Hypertriglycériémie	Dyslipidémie mixte
<b>Dyslipidémie iatrogène</b>			
Bêta-bloquant non cardio-sélectif		++	
Diurétique thiazidique		++	+
Corticoïde		++	
Ciclosporine	++		+
Œstrogène per os		++	
Rétinoïdes		++	
Interféron alpha		++	
Traitement antirétroviraux		+	++

**Tableau II: Dyslipidémies secondaire ou d'origine iatrogène<sup>(7)</sup>**

## 4) Epidémiologie :

Lorsque l'on sait que les dyslipidémies sont un des paramètres majeurs du risque cardiovasculaire, il est important d'en connaître la prévalence dans la population saine, ainsi que chez les patients vasculaires.

Deux études publiées récemment permettent de dresser un tableau représentatif de cette prévalence chez les sujets sains Français. L'étude Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease<sup>(8)</sup> (MONICA) publiée en 2005, a étudiée entre 1985 et 1994 les dyslipidémies dans la population française en excluant les sujets atteints de pathologie cardiovasculaires et les patients déjà traités par un hypolipémiant.

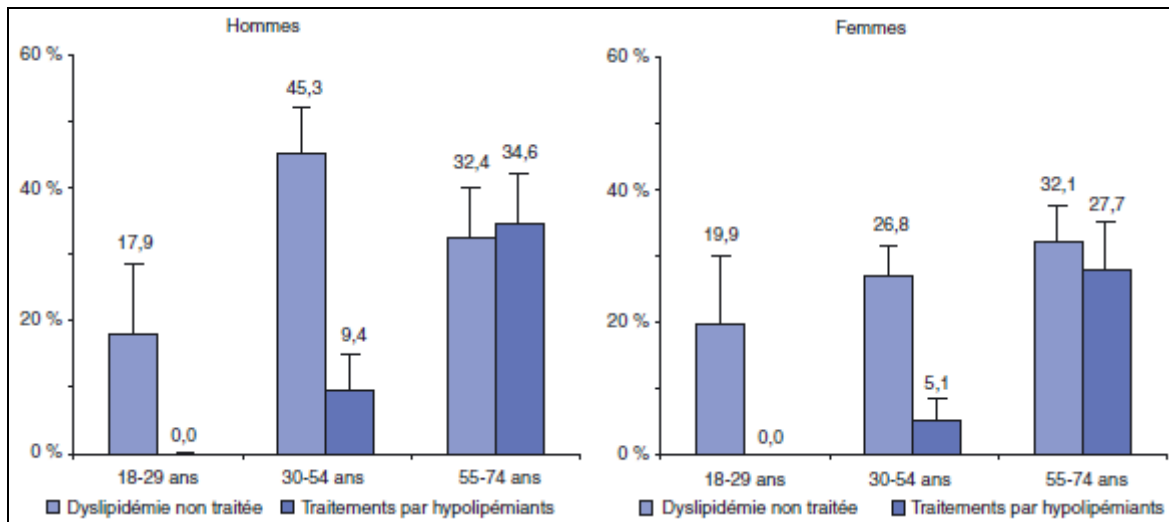


**Figure 5 : Prévalences des dyslipidémies en France<sup>(8)</sup>  
(standardisées pour l'âge et le sexe avec un intervalle de confiance à 95%)**

On constate que plus de la moitié (51%) de la population étudiée (hommes et femmes français entre 35 et 65 ans) présentent une dyslipidémie, avec comme anomalie principale l'hypercholestérolémie pure (30%).

L'étude nationale nutrition santé<sup>(9)</sup> (ENNS) réalisée entre 2006 et 2007 a évalué la prévalence des dyslipidémies, toutes classes confondues, dans la population française en incluant également les sujets dyslipidémiques déjà traités par un traitement hypolipémiant.

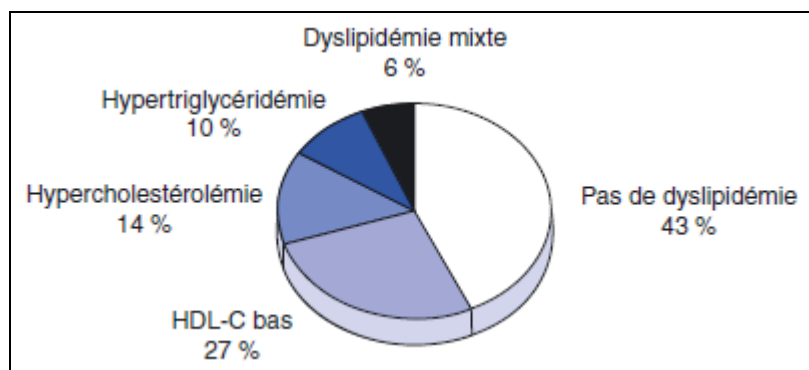




**Figure 6 : fréquence des dyslipidémies non traitées et traitées par hypolipémiants (Etude Nationale Nutrition Santé, 2006)<sup>(9)</sup>**

Cette étude met en évidence la forte prévalence des dyslipidémies quelque soit la classe d'âge et le sexe. Cependant, elle reste la plus élevée chez les hommes de 55 à 74 ans, qui présente une dyslipidémie dans presque 67% des cas.

L'étude French Registry on Acute ST Elevation-Myocardial Infarction (FAST-MI) a évalué la prévalence des différentes dyslipidémies chez les patients admis en soins intensifs de cardiologie pour un syndrome coronarien aigu, qui n'étaient pas traités par un hypolipémiant avant l'hospitalisation.



**Figure 7 : Distribution des différentes dyslipidémies chez les patients de l'étude FAST-MI<sup>(10)</sup>**

Il n'est pas surprenant d'observer une faible prévalence des hypercholestérolémies pures (seulement 14%) car ce sont souvent des patients pris en charge avant le premier accident cardio-vasculaire. Il est à noter qu'il existe une forte prévalence du HDL-c bas dans près de 27% des cas. Enfin, il faut souligner que près de 60% des patients coronariens de cette étude présentent une dyslipidémie qui nécessite la mise en place d'un traitement adapté.

# **Deuxième Partie : Athérosclérose et Risque cardio-vasculaire**

Le risque cardio-vasculaire concerne par définition le cœur et les vaisseaux et dans le cadre des pathologies liées à l'athérosclérose :

- Les maladies coronariennes
- Les maladies cérébro-vasculaires
- Les maladies artérielles périphériques

## **1) L'athérosclérose :**

Il s'agit d'une maladie dégénérative de l'artère ayant pour origine la formation d'une plaque d'athérome sur la paroi. Les accidents ischémiques aigus (mort subite, infarctus myocardique ou cérébral, angor instable) sont, dans la majorité des cas, la traduction clinique de la maladie athéromateuse, consécutifs à une rupture ou une érosion de la plaque.

L'athérosclérose est une pathologie inflammatoire de la paroi artérielle qui résulte d'une agression initiale de l'endothélium par une multitude d'agents dont principalement les lipoprotéines athérogènes (VLDL et LDL) et la fumée de tabac<sup>(11)</sup>. Ce mécanisme se décompose en une phase initiatrice et une phase de progression aboutissant à la formation d'une plaque d'athérome. Selon l'équilibre entre les facteurs de protection et d'agression, le remodelage de la plaque évolue vers une stabilisation ou une rupture<sup>(12)</sup>.

La classification synthétique des lésions établie par Stary, et adoptée par l'American Heart Association (AHA) avec quelques amendements, sert actuellement de référence, caractérisant les phases successives d'évolution des lésions et les types de plaques correspondantes<sup>(13)</sup>.

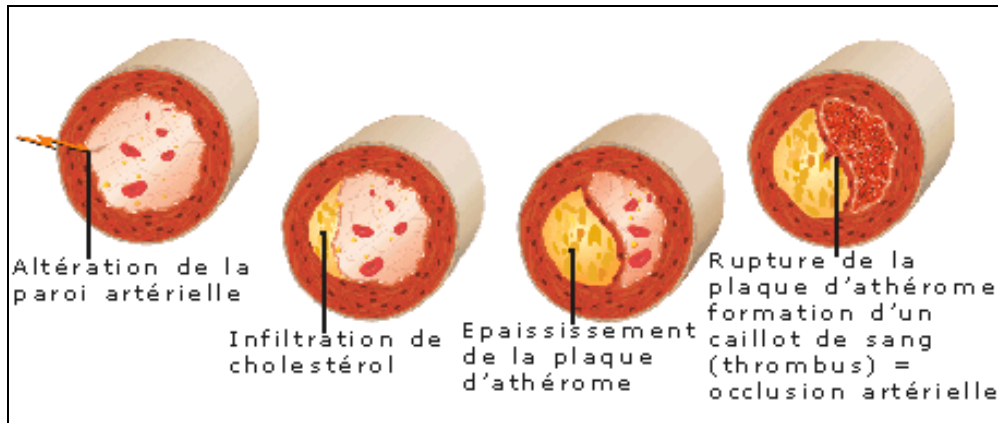
Type Stary	Type AHA	Nom	Définition
I	I	Lésion initiale	Dépôt de lipides dans un épaissement fibromusculaire de l'intima, au sein de cellules spumeuses (macrophages) isolées
II	II	Strie grasseuse	Nombre important de cellules spumeuses (macrophages et cellules musculaires) accumulées dans l'intima. Lésion visible à l'œil nu sous forme de ponctuations et de stries
IIa	IIa	- portée à la progression	
IIb	IIb	- résistante à la progression	
III	III	Préathérome ou lésion intermédiaire	Apparition de lipides extracellulaires
IV	IV	Athérome	Première lésion dite avancée, avec formation du cœur lipidique par ramassement des lipides intra- et extracellulaires
V	Va	Fibroathérome ou plaque simple	Individualisation de la chape fibreuse
VI	VI	Fibroathérome compliqué	Plaque compliquée par rupture (plaque dite instable), pouvant donner lieu à la constitution d'un thrombus mural et (ou) d'une hémorragie (hématome) à l'intérieur de la plaque
VIa		- thrombohémorragique	
VIb		- thrombotique	
VIc		- hémorragique	
VIII	Vb	Lésion calcifiée	Plaque avancée, lourdement calcifiée
VIII	Vc	Lésion fibreuse	Plaque avancée <sup>(1)</sup> , principalement formée de collagène. Lipides absents

<sup>(1)</sup> : L'appartenance de ce type (VIII de Stary, Vc de l'AHA), à l'athérosclérose est contestable. Ce pourrait certes être une forme d'involution terminale de la plaque, « étouffée » par la sclérose. Il pourrait autrement s'agir d'une maladie artérielle distincte, l'artériosclérose ou sclérose pure de la paroi, sans dépôt lipidique.

**Tableau III: Classification des lésions d'athérosclérose<sup>(13)</sup>**

### 1. 1 ) Initiation<sup>(14,15)</sup> :

Elle correspond à l'accumulation de lipoprotéines athérogènes (VLDL, LDL ...) au niveau intimal. Cette accumulation est due à une augmentation des entrées provenant d'une élévation de la concentration plasmatique ainsi que de l'augmentation de la perméabilité endothéliale. L'athérosclérose survient essentiellement au niveau des bifurcations et courbures artérielles où les contraintes de pression, les forces de cisaillement et les turbulences augmentent le transfert des lipoprotéines ainsi que leur durée de résidence dans le sous-endothélium. Au niveau de ce sous-endothélium, les lipoprotéines et particulièrement les LDL sont oxydées par les radicaux libres de l'oxygène provenant des cellules endothéliales, des macrophages et des cellules musculaires. Les LDL ainsi oxydées seront reconnues par les macrophages, déclenchant au passage une cascade de cytokines inflammatoire. Les macrophages captent une quantité importante de cholestérol par le biais des LDL oxydées grâce aux récepteurs éboueurs. L'absence de mécanisme de régulation de cette étape engendre une surcharge en cholestérol au sein des macrophages qui se transforment en cellules spumeuses. L'accumulation de ces cellules entraîne la formation de stries lipidiques, lésions asymptomatiques qui apparaissent dans l'enfance.



**Figure 8: Evolution des lésions d'athérosclérose<sup>(15)</sup>**

## **1. 2 ) Progression<sup>(14,15)</sup> :**

La mort cellulaire de ces cellules spumeuses, par nécrose ou apoptose, provoque des dépôts de cholestérol de façon diffuse dans l'intima artérielle. Leur accumulation va constituer un corps lipidique sans chape fibreuse. Ces lésions peuvent être le siège d'évènements thrombotiques éventuellement symptomatiques.

### **1. 2. 1 ) Formation de la plaque mature :**

Dans un premier temps, le développement de cette plaque ne modifie pas le calibre vasculaire grâce à un mécanisme compensatoire : le remodelage vasculaire. Une fois ce mécanisme dépassé, la plaque progresse vers la lumière intimale provoquant ainsi une sténose.

Cette plaque présente un cœur lipidique entouré d'une chape fibreuse. Le centre de cette lésion est constitué de cellules spumeuses, de cellules musculaires lisses, de cristaux de cholestérol, d'esters de cholestérol et de phospholipides. La chape fibreuse est quant à elle essentiellement constituée de fibres de collagène, de cellules musculaires lisses provenant de la media et d'une couche de cellules endothéliales protégeant cette lésion.

### **1. 2. 2 ) Plaque d'athérosclérose compliquée ou à risque :**

Les lésions de type V sont dites stables. Cependant, celles-ci peuvent évoluer à tout moment vers des lésions compliquées (type VI), à risque de rupture. Ce type de lésion présente des phénomènes hémorragiques ou thrombotiques intra plaque dont la cicatrisation conduit à l'augmentation de volume de la plaque et donc de la sténose.

La rupture ou l'érosion de cette plaque provient d'une fragilisation de l'édifice. Ainsi l'augmentation du cœur lipidique diminue la résistance de la chape fibreuse, d'autant plus que les macrophages présents secrètent des metaloprotéases (MMP) capables de digérer sa matrice protéique. De plus, les contraintes mécaniques retrouvées aux bifurcations favorisent cette fragilisation.

La rupture ou l'érosion de la plaque exposent les molécules de facteur tissulaire au flux sanguin, activant ainsi la coagulation. Le thrombus ainsi formé peut :

- Soit se détacher pour former une embolie
- Soit s'accroître jusqu'à obstruer totalement l'artère.

Dans les deux cas, il peut être à l'origine d'accidents ischémiques aigus.

## **2 ) Les facteurs de risque cardio-vasculaire :**

Un facteur de risque cardio-vasculaire peut être défini comme un état clinique ou biologique qui augmente le risque de survenue d'un évènement cardio-vasculaire.

Les recommandations nationales émises par la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS) concernant la prise en charge du patient dyslipidémique<sup>(16)</sup>, les traitements médicamenteux du diabète de type II<sup>(17)</sup> (abrogées depuis) et la prise en charge des patients adultes atteints d'Hypertension artérielle essentielle<sup>(18)</sup> (suspendue depuis mai 2011) présentent des différences dans la définition des facteurs de risque cardio-vasculaire. Au sein de ce travail, nous présenterons donc les facteurs de risque cardio-vasculaire associés à une dyslipidémie.

Ce risque est déterminé chez les patients dyslipidémiques non seulement par le niveau des lipides sériques, mais également par la présence de facteurs de risque associés et/ou l'existence d'une atteinte cardio-vasculaire.

## **2. 1 ) Les lipides sériques :**

Les dyslipidémies sont des anomalies du taux de lipides circulants dans le sang. Elles constituent des facteurs de risque majeurs de maladies cardio-vasculaires. Mais toutes les anomalies n'ont pas les mêmes conséquences en termes de risque<sup>(19)</sup>.

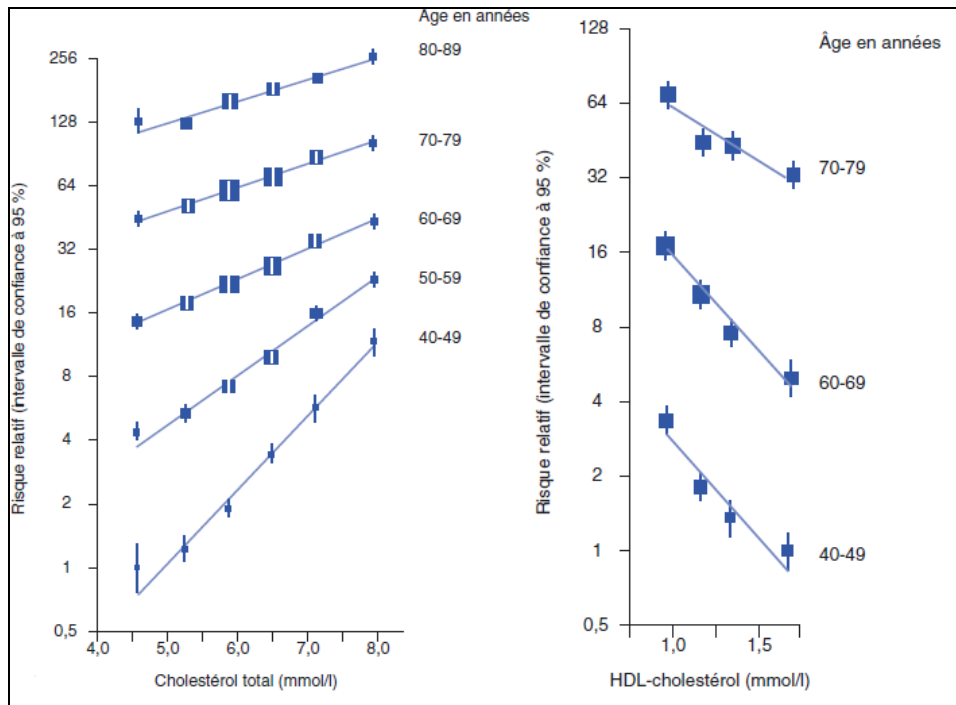
### **2. 1. 1 ) Cholestérol total (CT) et LDL-c :**

La relation entre le CT ou le LDL-c et le risque cardio-vasculaire a été largement démontrée par de nombreuses études épidémiologiques dont la première était l'étude de Framingham. La relation entre le cholestérol total et le risque coronarien est linéaire et sans seuil. Ainsi comme on peut l'observer sur la figure 9, la diminution de 1 mmol/l de CT est associée à une baisse de la moitié de la mortalité coronaire chez les sujets de 40 à 49 ans<sup>(20)</sup>. Le LDL-c correspond à la fraction dite athérogène du cholestérol, c'est elle qui joue un rôle prépondérant dans le mécanisme de l'athérosclérose. Plusieurs méta-analyses ont mis en évidence une relation entre l'abaissement du LDL-c et une réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Ainsi pour exemple, dans la méta-analyse CTT<sup>(21)</sup>, une réduction de 1 mmol/l de LDL-c diminue la mortalité totale de 12 %, la mortalité coronarienne de 19 %, les événements coronaire majeurs de 23 % et les événements vasculaires majeurs de 21 %.

Ainsi face à ces résultats il a fallu définir des taux normaux de lipides sanguins.

- La limite de cholestérolémie totale considérée comme normal et de 2 g/l.
- Le taux de LDL-c ne doit pas excéder 1,60 g/l.





**Figure 9 : Relation entre taux de cholestérol et risque de mortalité cardio-vasculaire<sup>(20)</sup>**

### 2. 1. 2 ) Le HDL-c :

L'étude de Framingham a été l'une des premières études qui a démontré la relation inverse entre le HDL-c et les maladies cardio-vasculaires<sup>(22)</sup>. L'une des dernières méta-analyses montre qu'une augmentation de 0,3 mmol/l de HDL-c est associée à une baisse d'un tiers de la mortalité par cardiopathie ischémique. L'effet protecteur du HDL-c s'explique notamment par son rôle dans le recyclage du cholestérol excédentaire. En revanche sa diminution entraîne une augmentation du risque cardio-vasculaire.

Comme pour le cholestérol total et le LDL-c il a fallu définir un taux normal :

- Le taux de HDL-c doit rester supérieur à 0,5 g/l
- Un taux bas de HDL-c < 0,4 g/l est considéré comme un facteur de risque supplémentaire.
- Un taux élevé de HDL-c > 0,6 g/l est considéré comme un facteur protecteur

### **2. 1. 3 ) Les triglycérides<sup>(19)</sup> :**

Les études épidémiologiques montrent que leur élévation est associée à une augmentation du risque coronaire. Néanmoins, cette relation est largement dépendante de l'effet d'autres facteurs de risque qui s'accompagne fréquemment d'une élévation les triglycérides en particulier l'obésité, le diabète, l'hypercholestérolémie, l'hypoHDLémie et l'hypertension artérielle (HTA) (conditions métaboliques et cliniques associées à un risque élevé d'athérosclérose). Il existe une hypertriglycéridémie lorsque le taux de triglycérides est supérieur à 2 g/l.

## **2. 2 ) Les facteurs non modifiables<sup>(16)</sup> :**

### **2. 2. 1 ) Age et sexe :**

Sur la base de nombreuses études épidémiologiques, il est bien établi que :

- Le risque cardiovasculaire augmente avec l'âge.
- L'homme est plus exposé aux accidents cardio-vasculaires que la femme. On signalera tout de même que le niveau de risque de celle-ci rejoint progressivement celui de l'homme après la ménopause.

Ainsi l'HAS et l'AFSSAPS considère l'âge comme facteur de risque à partir de 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme.

### **2. 2. 2 ) Hérité : les antécédents cardiovasculaires familiaux**

L'étude de Framingham a montré la survenue d'un décès d'origine coronarienne chez un parent de premier degré augmentait de 30% le risque de maladie coronarienne. Ainsi les accidents vasculaires précoces (avant 55 ans chez l'homme, et avant 65 ans chez la femme) chez un parent de premier degré, sont retenus comme facteurs de risque cardio-vasculaire.

## **2. 3 ) Les facteurs modifiables<sup>(16)</sup> :**

### **2. 3. 1 ) Tabac :**

Les études épidémiologiques ont montré que le tabac était l'un des quatre principaux facteurs de risque cardiovasculaire modifiable avec l'hypertension artérielle, le diabète et les dyslipidémies.

En plus des complications pulmonaires qu'il engendre, le tabac est l'un des facteurs principaux, avec les dyslipidémies, de l'athérosclérose augmentant ainsi le risque cardiovasculaire.

Il faut également noter qu'après trois années de sevrage tabagique, le risque cardiovasculaire n'est pas significativement différent de celui des non fumeurs. Ainsi n'est retenu comme facteur de risque que le tabagisme présent ou sevré depuis moins de trois ans.

### **2. 3. 2 ) L'hypertension artérielle permanente :**

L'HTA est définie par une tension artérielle supérieure à 140/90 mmHg. Le risque cardiovasculaire en lien avec l'HTA n'est qu'en partie réversible. De plus le bénéfice du traitement attendu est plus important pour le risque cérébro-vasculaire que pour le risque coronarien. Ainsi l'AFSSAPS retient comme risque cardio-vasculaire l'HTA permanente traitée ou non.

### **2. 3. 3 ) Diabète de type 2 (DT2):**

Le DT2 est un facteur de risque majeur, car le risque cardio-vasculaire chez un diabétique de type 2 est fortement augmenté comparé à celui d'un non diabétique. Ainsi le risque relatif est de 2 à 3 pour l'homme diabétique et de 3 à 5 pour la femme diabétique. L'étude observationnelle United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) a montré qu'une élévation de 1% de l'hémoglobine glyquée était associée à une augmentation de 10% de la mortalité cardio-vasculaire sur 10 ans.

L'élévation de ce risque cardio-vasculaire vient notamment du fait que l'hyperglycémie est l'un des facteurs principaux d'athérosclérose.

#### **2. 3. 4 ) Obésité :**

L'obésité est définie par un indice de masse corporelle (IMC = poids/taille<sup>2</sup>) supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. L'obésité, en particulier celle de type androïde, est fortement corrélée à la survenue de maladies coronariennes. Cette corrélation s'explique cependant en partie par son association avec les facteurs de risque d'athérosclérose et de thrombose.

#### **2. 3. 5 ) Sédentarité :**

L'exercice physique régulier s'accompagne d'une baisse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. En outre, l'effort physique aide à perdre du poids, à abaisser le taux de triglycérides, à augmenter le taux de HDL-c et à diminuer les phénomènes d'athérosclérose.

A l'inverse, plusieurs études ont montré que la sédentarité augmentait le risque de décès d'origine coronarienne. De même, l'absence de réadaptation à l'effort en post-infarctus s'accompagne d'une plus forte morbi-mortalité<sup>(23)</sup>.

Cependant, dans les recommandations de l'AFSSAPS sur la prise en charge du patient dyslipidémique, l'obésité et la sédentarité ne sont pas prise en compte comme facteur de risque pour la détermination des objectifs thérapeutiques.

## **2. 4 ) Autres facteurs : les facteurs prédisposant<sup>(16,24)</sup>**

Les recommandations Européennes et Américaines identifient trois groupes de facteurs de risque :

- Les facteurs majeurs comme l'HTA, le DT2 et les dyslipidémies
- Les facteurs prédisposants, comme la sédentarité ou l'obésité, qui potentialisent l'effet des facteurs majeurs.
- Les facteurs de risque discutés car ils augmentent le risques cardio-vasculaire mais leur degré d'imputabilité reste peu connu.

Parmi ces derniers, l'AFSSAPS en retient quatre, les faisant apparaitre comme « autres facteurs ».

### **2. 4. 1 ) L'uricémie :**

Elle est classée comme facteur indépendant car elle est fréquemment retrouvée dans le syndrome métabolique ou l'hypercholestérolémie. Cependant aucune étude n'a pu mettre en évidence qu'une diminution de l'uricémie faisait diminuer le risque cardio-vasculaire.

### **2. 4. 2 ) L'hyperhomocystéinémie :**

Plusieurs études épidémiologiques montrent une augmentation du risque cardio-vasculaire en cas d'élévation des concentrations d'homocystéine. Toutefois, ce risque semble faible, et aucune étude n'a montré une diminution du risque cardio-vasculaire par une supplémentation en folates ou en vitamine B12.

### **2. 4. 3 ) Paramètres inflammatoires : fibrinogène, CRP**

Plusieurs études ont mis en évidence que le fibrinogène était un facteur de risque de maladie coronaire et cérébro-vasculaire. Cependant il n'existe aucun traitement sans risque permettant de diminuer son taux et aucune étude n'a montré que sa diminution était corrélée à une baisse du risque cardiovasculaire.

La protéine C réactive (CRP) est un marqueur de l'inflammation. Elle interagit avec les cytokines au niveau de l'endothélium favorisant ainsi le développement de l'athérosclérose.

#### **2. 4. 4 ) La Lp(a)**

La Lp(a), lipoprotéine caractérisée par la présence d'une apoprotéine (a) supplémentaire est montrée du doigt depuis quelques années comme facteur de risque indépendant. Toutefois, ni l'intervention diététique, ni les traitements médicamenteux ne sont capables d'en modifier significativement le taux.

### **3 ) Le syndrome métabolique :**

Le terme « syndrome métabolique » désigne un ensemble d'anomalies métaboliques et de facteurs de risque vasculaire agrégés les uns aux autres. Il associe donc dans une même entité, des facteurs de risque classiques comme l'HTA, l'hyperglycémie, la dyslipidémie et d'autres non classiques comme l'inflammation de bas grade et l'état prothrombotique. Même si la physiopathologie exacte de ce syndrome est encore mal connue, deux mécanismes sont proposés : l'insulino-résistance et l'obésité viscérale, deux anomalies étroitement liées l'une à l'autre<sup>(25)</sup>.

De nombreuses définitions ont été proposées au cours du temps par de multiples organismes, à commencer par celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1998, basée sur les critères d'insulino-résistance et/ou d'hyperinsulinisme. En 2001, celle du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III), groupe d'experts américains du risque vasculaire, basée sur des critères aisément évaluables en pratique courante, s'est plus ou moins imposée dans les publications internationales. En 2005, les experts de l'International Diabetes Federation (IDF) ont proposé une définition centrée sur l'obésité viscérale. Définition qui sera mise à jour en 2009 en partenariat avec l'AHA et le National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) afin de tenter d'harmoniser l'ensemble de ces définitions.

Paramètre	Valeur seuil
Périmètre abdominal	
- homme	≥ 102 cm (≥ 94 cm *)
- femme	≥ 88 cm (≥ 80 cm *)
Triglycérides	≥ 1,5 g/l et/ou traitement hypotriglycéridémiant **
Cholestérol HDL	
- homme	< 0,4 g/l
- femme	< 0,5 g/l et/ou traitement hyper-HLD-émiant **
Pression artérielle	≥ 135 mmHg (PAS) et/ou 85 mmHg (PAD) et/ou traitement antihypertenseur
Glycémie	≥ 1,0 g/l et/ou traitement antidiabétique
PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; HDL : <i>high density lipoprotein</i> .	
* Adaptation des seuils de périmètre abdominal à la population européenne.	
** En pratique : fibrates ou acide nicotinique.	

**Tableau IV: Critères diagnostiques du syndrome métabolique<sup>(26)</sup>**

Ces définitions ont pour but de fournir des critères simples pour repérer les sujets à risque de développer un diabète ou une maladie vasculaire.

La prise en charge est basée principalement sur des règles hygiéno-diététiques, associant un régime alimentaire adapté et de l'exercice physique permettant de traiter individuellement les facteurs de risque constituant ce syndrome : l'HTA, le diabète, les dyslipidémies ... Si ces règles hygiéno-diététiques ne suffisent pas, des traitements spécifiques de chaque pathologie pourront être mis en place.<sup>(27,28)</sup>

## **4 ) Evaluation du risque cardio-vasculaire global :**

### **4.1 ) Le risque cardio-vasculaire :**

Le risque cardio-vasculaire se définit comme la probabilité de développer un événement ou une maladie cardio-vasculaire<sup>(29)</sup>. Mais la perception de ce risque est soumise à de fortes variations entre praticiens et malades entraînant ainsi des difficultés de communication notamment dans l'optique de prévention. Il faut noter que sous un même et unique terme de risque cardio-vasculaire, on regroupe plusieurs pathologies différentes. En effet par définition ce risque fait référence à la survenue d'un événement, événement qui peut toucher plusieurs territoires comme le cœur, les vaisseaux périphériques ou encore les territoires cérébro-vasculaires. De plus, il peut s'agir d'un événement aigu et transitoire ou bien qui peut déboucher sur une maladie chronique. Sans compter que la probabilité de survenue d'un événement coronarien ou vasculaire cérébral n'est pas la même en fonction de l'âge. Ainsi le risque cérébro-vasculaire est plus faible que le risque coronarien chez un homme de 60 ans, mais à partir de 80 ans ces deux risques sont du même ordre.

Le risque peut s'exprimer par différents indicateurs permettant de mettre en évidence différentes informations<sup>(24)</sup> :

- Le risque absolu : qui est la probabilité de survenue d'un événement cardio-vasculaire chez un sujet présentant un ou plusieurs facteurs de risque, sur une période donnée.
- Le risque relatif : qui est la probabilité de développer un événement cardio-vasculaire chez un sujet présentant un ou plusieurs facteurs de risque par rapport à un sujet sans facteurs. Il représente une modification multiplicative du risque par rapport à un risque de référence.
- L'espérance de vie.



## **4. 2 ) Prévention du risque cardio-vasculaire :**

La notion de risque cardio-vasculaire est dorénavant systématiquement associée à la notion de prévention de ce risque. Elle concerne aussi bien les sujets n'ayant pas de pathologies cardio-vasculaires connues (prévention primaire) que les patients présentant déjà une manifestation clinique comme un angor, un IDM ou un AVC (prévention secondaire).

### **4. 2. 1 ) La prévention primaire :**

Elle s'adresse aux sujets indemnes de toutes pathologies cardio-vasculaires. Elle a pour but de dépister et de prendre en charge les facteurs de risque cardio-vasculaire en mettant en place des mesures hygiéno-diététiques et thérapeutiques si nécessaire, afin d'éviter, de limiter ou de retarder le développement d'une pathologie cardio-vasculaire.

### **4. 2. 2 ) La prévention secondaire :**

Celle-ci s'adresse à des sujets ayant déjà présenté un accident cardio-vasculaire. Elle a pour but d'éviter la récurrence ainsi que la survenue d'autres accidents en dépistant notamment les autres localisations de la maladie athéromateuse.

### **4. 2. 3 ) La prévention primo-secondaire :**

Depuis quelques années on a vu apparaître la notion de prévention primo-secondaire. Celle-ci s'adresse aux sujets indemnes de pathologies cardio-vasculaires mais chez qui des lésions d'athérosclérose infraclinique ont pu être mises en évidence. Elle a pour objectif de dépister toutes les localisations athéromateuses et d'éviter l'expression clinique de ces lésions en favorisant si possible leur régression.

#### **4. 2. 4 ) La prévention tertiaire :**

La notion de prévention tertiaire, beaucoup moins présente que celle de prévention primaire et secondaire s'adresse à des patients présentant une pathologie cardiaque ou vasculaire. Elle a pour objectif de diminuer les complications de la maladie est donc d'éviter l'aggravation de celle-ci.

L'ensemble de ces préventions a pour but d'améliorer le devenir à long terme des patients.

#### **4. 3 ) Approche globale du risque cardio-vasculaire <sup>(24)</sup>:**

Le choix du type d'intervention à mettre en œuvre pour un individu donné peut relever de deux approches différentes :

- Approche par facteur de risque : traitant ainsi indépendamment chaque pathologie sans prendre en compte le patient dans son ensemble.
- Approche faisant intervenir l'ensemble des facteurs de risque : évaluation du risque cardio-vasculaire global.

C'est en prévention primaire qu'il convient d'évaluer le risque cardio-vasculaire global afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique. Ainsi, dans cette approche on essaye de s'intéresser non pas à la réduction d'un facteur pris isolément, mais à la réduction de plusieurs facteurs pris simultanément. Cette stratégie est d'autant plus justifiée que l'effet de la plupart des facteurs n'est pas seulement additif mais multiplicatif.

Cette estimation du risque cardio-vasculaire global a deux objectifs :

- Orienter la décision thérapeutique afin de réduire le risque d'événements.
- Diminuer le risque cardio-vasculaire global quel que soit le niveau de chacun des facteurs de risque.

Pour ce faire, il existe deux méthodes d'estimation du risque cardio-vasculaire global : la sommation des facteurs de risque ou le modèle de risque.

### 4. 3. 1 ) Sommation des différents facteurs de risque :

Cette méthode consiste à additionner les facteurs de risque, chacun étant considéré comme binaire (présent ou absent) et ayant un poids identique. Le risque est stratifié en trois catégories : faible, modéré et élevé. Plus le nombre de facteurs est important, plus le risque cardio-vasculaire est élevé. C'est cette méthode qui est recommandée par l'AFSSAPS en 2005 dans les recommandations professionnelles pour la prise en charge des patients dyslipidémiques. Elle a l'avantage de rester facilement applicable à la pratique quotidienne.

Cependant, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en juin 2004 pointe le doigt sur le manque de précision de cette méthode et la grande variabilité d'estimation du risque liée probablement à la qualification du praticien (spécialiste, ou généraliste). De plus, peu d'études ont évalué la performance de ce type d'estimation.

Les facteurs de risque pris en compte sont répertoriés dans le tableau suivant :

<p><b>Facteurs de risque</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Age</b> - homme de 50 ans ou plus - femme de 60 ans ou plus</li><li>• <b>Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce</b> - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe masculin ; - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe féminin.</li><li>• <b>Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans</b></li><li>• <b>Hypertension artérielle permanente traitée ou non</b> (<i>se reporter aux recommandations spécifiques</i>)</li><li>• <b>Diabète de type 2 traité ou non</b> (<i>se reporter aux recommandations spécifiques</i>)</li><li>• <b>HDL-cholestérol &lt; 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe</b></li></ul>
<p><b>Facteur protecteur</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>HDL-cholestérol <math>\geq</math> 0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque</b></li></ul> <p><i>Exemple : une femme de 60 ans ayant une concentration de HDL-cholestérol égale à 0,70 g/l (1,8 mmol/l), est considérée comme sans facteur de risque.</i></p>

**Tableau V : Facteurs de risque cardiovasculaire devant être pris en compte pour le choix de l'objectif<sup>(16)</sup>**

#### **4. 3. 2 ) Méthodes mathématiques : les modèles de risque**

Ces modèles s'appuient sur les résultats d'études prospectives. Ils permettent de prendre en compte l'effet de l'ensemble des facteurs simultanément, en retenant une valeur effective pour chacun d'entre eux. Le calcul du risque cardio-vasculaire global utilise soit l'équation du modèle, soit le score qui en découle. Le risque calculé correspond à une probabilité de survenue d'un événement cardio-vasculaire dans un temps donné (en général dans les 5 à 10 ans) et il s'exprime en pourcentage.

Cette approche globale, séduisante dans son concept a néanmoins un certain nombre de limites, dont l'une des principales est liée à l'universalité des équations. Il existe une multitude de modèles de risque, en 2004 l'ANAES en recensait 41. Cependant seul deux modèles ont été retenus pour la population française, celui provenant de l'étude de Framingham et celui provenant du programme SCORE.

##### **a ) L'étude de Framingham<sup>(30)</sup> :**

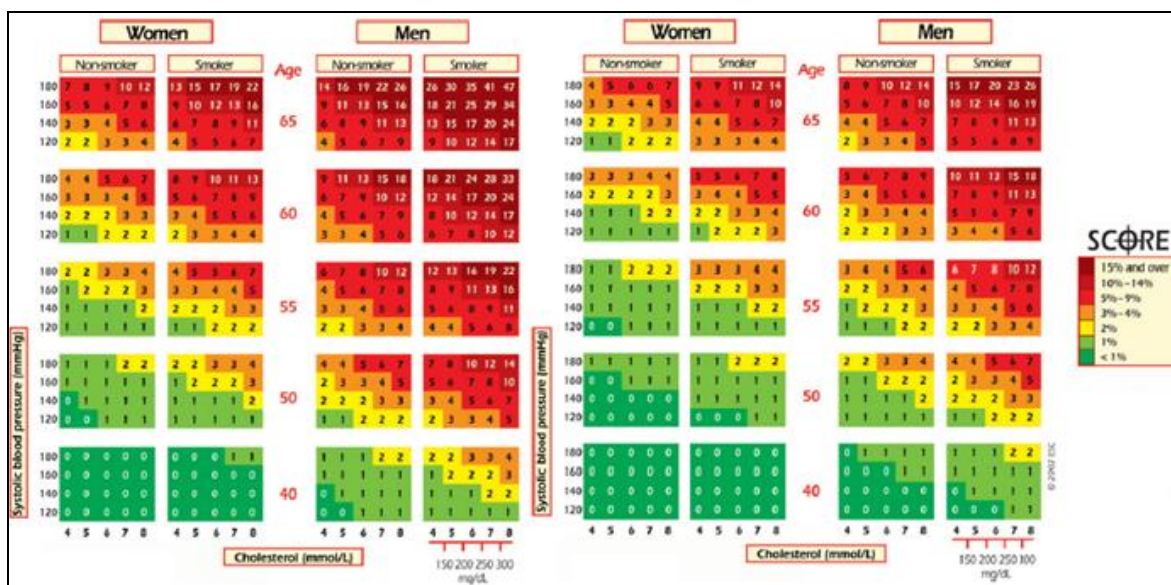
L'étude de Framingham a représenté une vaste étude épidémiologique menée dans une population résidant en Amérique du Nord. Elle a fourni différents modèles de risque adaptés à des populations variées, pour estimer le risque de morbidité ou de mortalité soit coronarienne soit vasculaire cérébrale. L'équation d'estimation du risque d'accident coronarien reste celle recommandée par le NCEP ATP III en 2001. Elle permet de prédire le risque d'IDM et de décès à 10 ans, classant ce risque en trois catégories en fonction des facteurs de risque présents :

- risque faible : risque à 10 ans < 10 % si 0 à 1 facteur de risque
- risque moyen : risque à 10 ans de 10 à 20 % si 2 facteurs de risque le plus
- risque élevé : risque à 10 ans > 20 % si prévention secondaire ou risque équivalent

Cependant, utiliser une équation de risque produite dans un pays où l'incidence est élevée (USA) tend à surévaluer le risque d'un individu d'un pays à incidence basse comme la France. Un ajustement est donc nécessaire afin d'adapter le modèle de Framingham à la population française.

**b) Le programme SCORE<sup>(31)</sup> :**

La société Européenne de cardiologie (ESC) a élaboré le programme SCORE en se basant sur douze études prospectives européennes. Plusieurs modèles issus de ce programme permettent d'évaluer le risque de décès d'origine cardio-vasculaire. Ces modèles ont abouti à l'élaboration d'abaques multi-entrées adaptés à la population européenne. Il existe des abaques adaptés aux pays à bas risque, et des abaques adaptés aux pays dont la prévalence des maladies cardio-vasculaires est élevée. Dans chaque cas, les facteurs de risque pris en compte sont l'âge, le sexe, le tabagisme, la pression artérielle systolique et le cholestérol (CT, ou rapport CT/HDL-c).



**Figure 10: Evaluation de la mortalité cardio-vasculaire à 10 ans (gauche : population à haut risque ; droite : population à bas risque)<sup>(32)</sup>**

Cependant, il faut noter que les performances de ce modèle sur la population française sont encore mal évaluées.

Malgré les imperfections et les limites de ces deux outils, l'ANAES recommandait en 2004 d'utiliser un modèle de risque pour estimer le risque cardio-vasculaire global car ces méthodes permettent :

- de classer les patients selon un niveau de risque
- de prédire un risque d'événement cardio-vasculaire à long terme
- d'améliorer la communication avec les patients

En dépit de ces recommandations, il demeure une grande hétérogénéité quant aux méthodes d'estimation du risque cardio-vasculaire global au sein des recommandations actuelles portant sur le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies. Cette nécessité d'harmonisation a à nouveau été mise en évidence par une étude française portant sur l'évaluation du risque cardio-vasculaire en médecine générale<sup>(33)</sup>. Ainsi cette étude a montré qu'il existait une faible concordance entre l'évaluation du risque par les médecins généralistes et les scores de Framingham et de SCORE. À noter que les médecins généralistes ont tendance à surévaluer le bas risque cardio-vasculaire comparé aux modèles de risque et de sous-estimer le nombre de patients à haut risque cardio-vasculaire.

#### **4. 4 ) Définition du haut risque cardio-vasculaire<sup>(16,26)</sup>:**

En dépit de l'amélioration du dépistage et de la prise en charge des facteurs de risque, les maladies cardio-vasculaires restent l'une des principales causes de mortalité dans les pays développés. Afin de diminuer cette mortalité, l'objectif prioritaire est de détecter en prévention primaire les sujets à haut risque cardio-vasculaire. Car les bénéfices de la prévention sont directement proportionnels au risque cardio-vasculaire global et à la réduction relative de ce risque par un traitement adapté.

Dans le but de dépister ce haut risque cardio-vasculaire, plusieurs directives internationales définissent une stratégie en trois étapes :

- mesure des facteurs de risque
- détection d'athérosclérose infraclinique
- recherche d'ischémie myocardique

Le tableau suivant définit les différents cas de haut risque cardio-vasculaire :

Prévention secondaire	Antécédents personnels de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome coronarien aigu, angor avec coronaropathie documentée, revascularisation coronaire, ischémie ou infarctus silencieux</li> <li>- AVC, AIT, endartériectomie carotidienne</li> <li>- AOMI symptomatique</li> </ul>
Athérosclérose infraclinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sténose carotidienne <math>\geq 50\%</math></li> <li>- Sténose artérielle rénale</li> <li>- Anévrisme de l'aorte abdominale asymptomatique</li> <li>- AOMI asymptomatique (IPS <math>&lt; 0,90</math>)</li> </ul>
Diabète de type 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tout patient diabétique (NCEP-ATP III)</li> <li>- ou diabète compliqué d'atteinte rénale</li> <li>- ou associé à <math>&gt; 2</math> facteurs de risque (AFSSAPS)</li> </ul>
Monorisque sévère	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PAS <math>\geq 180</math> et/ou PAD <math>\geq 110</math> mmHg</li> <li>- CT <math>\geq 3,20</math> et/ou LDL-c <math>\geq 2,40</math> g/l</li> </ul>
Haut risque multifactoriel	- Risque coronaire à 10 ans $\geq 20\%$ (Framingham)
IPS : index de pression systolique ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; AIT : accident ischémique transitoire	

**Tableau VI : Définition du haut risque cardio-vasculaire (risque coronarien équivalent)<sup>(26)</sup>**

#### 4. 4. 1 ) Mesure des facteurs de risque :

Le haut risque cardio-vasculaire peut provenir de la présence d'un facteur de risque sévère seul ou associé à d'autres facteurs de risque. Ainsi un diabète de type 2 associé à une insuffisance rénale ou deux autres facteurs de risque, une hypertension artérielle sévère (PAS  $\geq 180$  mmHg et/ou PAD  $\geq 110$  mmHg) ou une hypercholestérolémie sévère (CT  $> 3,20$  g/l et/ou LDL-c  $> 2,40$  g/l) confère au sujet un risque équivalent à celui d'un antécédent cardio-vasculaire avéré.

On retrouve plus souvent un haut risque cardio-vasculaire d'origine multifactorielle. C'est la coexistence de plusieurs facteurs de risque qui confère au tableau clinique son risque élevé.

#### **4. 4. 2 ) Détection d'athérosclérose infraclinique :**

La présence de sténose carotidienne ou rénovasculaire asymptomatique de plus de 50 %, d'anévrisme de l'aorte abdominale ou d'AOMI asymptomatique, représente une situation de haut risque cardio-vasculaire. En effet la présence de l'une de ces anomalies correspond à une incidence annuelle d'accident coronarien de l'ordre de 3 à 10 %.

La détection d'athérosclérose représente donc un outil complémentaire pour le diagnostic du haut risque cardio-vasculaire. Cependant elle n'apparaît pas dans les recommandations concernant les facteurs de risque (DT2, HTA, dyslipidémies).

#### **4. 4. 3 ) Ischémie myocardique silencieuse :**

L'ECG d'effort reste l'examen recommandé pour son diagnostic. Au vu du taux de faux positifs dans la population à bas risque cardio-vasculaire, il ne sera recommandé que pour les sujets à haut risque cardio-vasculaire. Il présente un intérêt chez ces sujets car il peut fournir des informations pronostiques supplémentaires sur leur risque cardio-vasculaire.



# **Troisième Partie :Prise en charge des patients dyslipidémiques**

Le dépistage des dyslipidémies reste l'un des facteurs clés de la prise en charge, car c'est en partie grâce à lui que l'on déterminera les objectifs ainsi que les moyens thérapeutiques à mettre en œuvre : règles hygiéno-diététiques seules ou associées à un traitement médicamenteux.

## 1) Dépistage<sup>(16,34)</sup> :

En prévention primaire, le dépistage des dyslipidémies s'adresse aux sujets âgés de 20 à 80 ans. Ces sujets peuvent :

- soit ne pas appartenir à une population à risque. Auquel cas le dépistage n'est pas systématique. Cependant au vu de la prévalence des hypercholestérolémies mêmes chez les sujets jeunes, le bilan devrait être proposé à tout individu entre 20 et 30 ans et chez la femme avant la prescription d'une contraception hormonale.
- Soit appartenir à une population à risque cardio-vasculaire, c'est-à-dire tout patient présentant au moins un facteur de risque, qui eux doivent faire l'objet d'un dépistage systématique.

Ce dépistage fait appel au dosage des lipides sériques. Il doit toujours être réalisé après 12 heures de jeûne et à distance (deux à trois mois) de toute affection aiguë pouvant modifier les résultats (épisodes infectieux, geste chirurgical...). En cas d'accident cardio-vasculaire, il doit être réalisé dans les 24 heures qui suivent. Il fait appel à une exploration d'une anomalie lipidique (EAL) comportant le dosage du CT, les triglycérides et du HDL-c.

Si les triglycérides sont  $\geq 4$  g/l, quel que soit le niveau de CT, le LDL-c ne peut être calculé. Il est nécessaire de faire un deuxième dosage en s'assurant que les 12 heures de jeûne sont respectées. Si les résultats sont concordants, on est face à une hypertriglycéridémie qui nécessite une prise en charge adaptée. Le LDL-c pourra toutefois être dosé par une méthode spécifique.

Si les triglycérides sont < 4 g/l, on pourra déterminer le LDL-c par la méthode de Friedewald :

$$\text{LDL-cholestérol (g/l)} = \text{cholestérol total (g/l)} - \text{HDL-cholestérol (g/l)} - \frac{\text{Triglycérides (g/l)}}{5}$$

$$\text{LDL-cholestérol (mmol/l)} = \text{cholestérol total (mmol/l)} - \text{HDL-cholestérol (mmol/l)} - \frac{\text{Triglycérides (mmol/l)}}{2,2}$$

Le dosage des apolipoprotéines est peu utile en pratique courante en raison de l'absence d'objectifs de prévention, de normes et de standardisation<sup>(35)</sup>.

En l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaire, si le LDL-c est < 1,60 g/l (4,1 mmol/l), les triglycérides < 1,50 g/l (1,7 mmol/l) et le HDL-c > 0,40 g/l (1,0 mmol/l): le bilan lipidique est normal. Il est alors inutile de répéter le bilan avant cinq ans chez l'homme de moins de 50 ans et la femme non ménopausée. Dans les autres cas où dès l'apparition d'un facteur de risque, le bilan sera répété tous les trois ans.

Dès lors que le bilan présente une anomalie, il est conseillé de contrôler à distance (deux à quatre semaines) l'EAL afin de confirmer et typer la dyslipidémie. D'autres examens devront alors être réalisés :

- En fonction du contexte clinique, la recherche d'une dyslipidémie secondaire doit être systématiquement envisagée. Le bilan de base devra comporter un dosage de la Thyroid Stimulating Hormone (TSH), des phosphatases alcalines et/ou des gamma glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ GT), des transaminases, d'une créatininémie, et la recherche de protéines urinaires.
- De même la mesure de la glycémie doit être proposée de façon systématique car le diabète est un autre facteur de risque cardio-vasculaire majeur.

## **2 ) Recommandations :**

### **2.1 ) Schéma général :**

La prise en charge générale d'une dyslipidémie comprend trois principales étapes qui suivent le diagnostic<sup>(16)</sup> :

- Vérification du caractère primaire de la dyslipidémie en éliminant les causes secondaires vues précédemment. Dans le cadre d'une dyslipidémie secondaire, avant la mise en place d'un traitement hypolipémiant il conviendra de traiter en premier lieu la maladie causale ou d'arrêter dans la mesure du possible le traitement iatrogène.
- Évaluation du risque cardio-vasculaire global.
- Définition des objectifs thérapeutiques.

Car les valeurs seuils d'intervention et l'objectif thérapeutique dépendent du taux de LDL-c (fraction dite athérogène du cholestérol), mais également des facteurs de risque associés et de la situation de prévention primaire, secondaire ou de patient à haut risque cardio-vasculaire. Cependant, en ce qui concerne le bilan lipidique, il n'est pas suffisant de prendre en compte le LDL-c afin de déterminer la prise en charge. Ainsi on doit également considérer une élévation isolée ou associée des triglycérides. Quant au taux de HDL-c, s'il est  $< 0,4$  g/l il comptera pour un facteur de risque supplémentaire, mais au contraire s'il est  $\geq 0,6$  g/l il permettra d'en soustraire un.

## **2. 2 ) Objectifs thérapeutiques <sup>(16,19)</sup>:**

### **2. 2. 1 ) Elévation du LDL-c :**

Le LDL-c sérique constitue le paramètre décisionnel de la prise en charge et la réduction de celui-ci reste incontestablement l'objectif principal. Une intervention diététique est justifiée chez tous les patients ayant un risque d'événements cardio-vasculaires élevé ou un LDL-c > 1,60 g/L. Celle-ci s'accompagnera de conseils d'activité physique régulière adaptée au patient, et d'une incitation systématique au sevrage tabagique dans le cas de patient fumeur. Elle devra également être associée à la correction des autres facteurs de risque (HTA, DT2...). Ces règles hygiéno-diététiques seront poursuivies pendant trois à six mois seules. Si celles-ci ne permettent pas d'atteindre les objectifs thérapeutiques fixés, elles seront associées à un traitement médicamenteux hypolipémiant adapté.

Les objectifs thérapeutiques de LDL-c varient en fonction du nombre de facteurs de risque associés à la dyslipidémie (cf. figure 11).

Il faut noter qu'en prévention secondaire ou en présence d'un sujet à haut risque cardio-vasculaire, les règles hygiéno-diététiques seront immédiatement associées à un traitement médicamenteux et la valeur cible des LDL-c sera fixée à moins de 1 g/l (2,6 mmol/l). À l'heure actuelle des données récentes sont en faveur d'un objectif encore plus bas entre 0,7 et 1 g/l mais le rapport bénéfique/risque reste encore à évaluer.

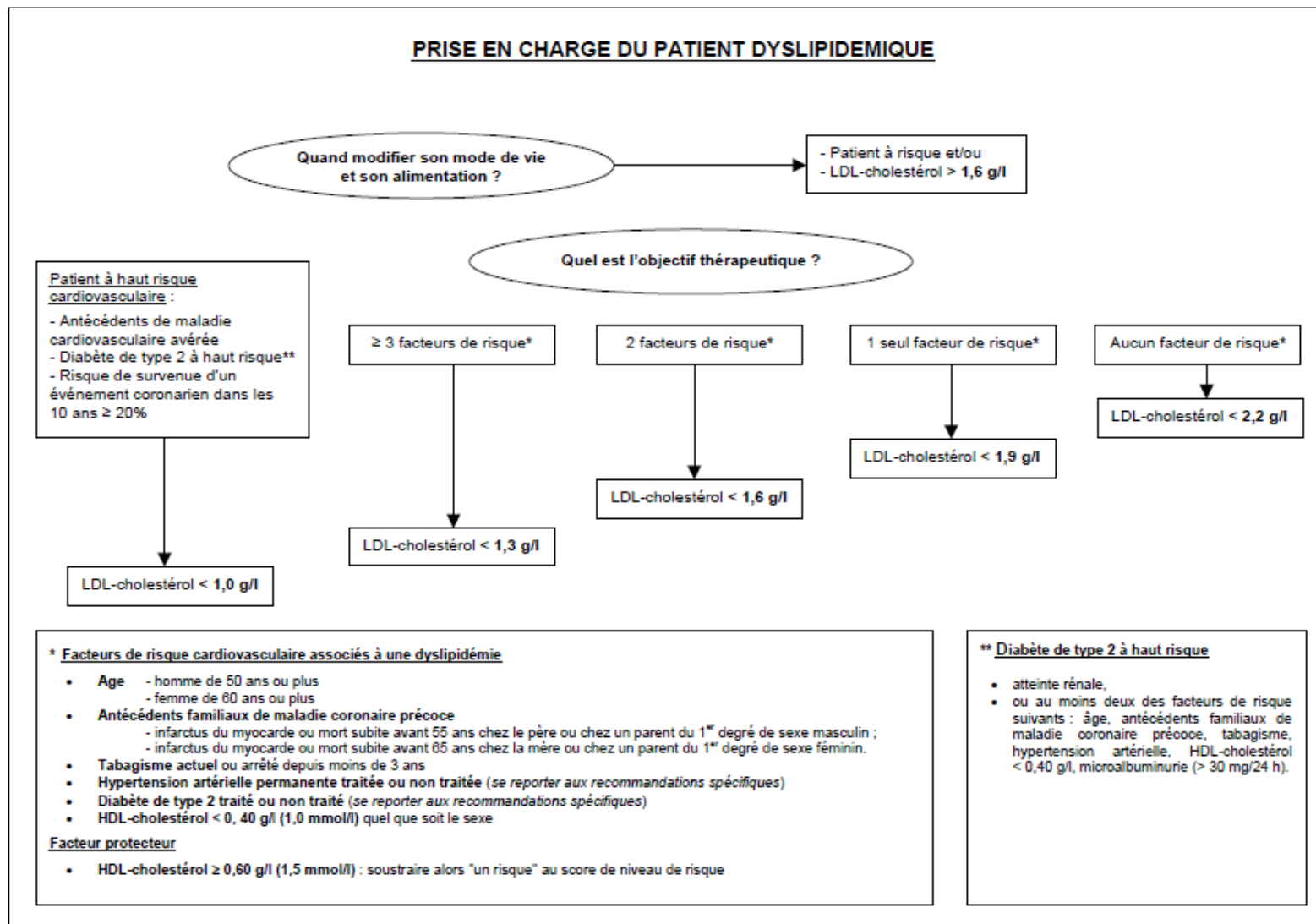


Figure 11 : schéma de prise en charge du patient dyslipidémique : définition de l'objectif thérapeutique<sup>(16)</sup>

### **2. 2. 2 ) Élévation des triglycérides :**

Même si le LDL-c reste le paramètre principal dans la prévention du risque cardio-vasculaire, toute élévation du taux de triglycérides > 2 g/l isolée ou non doit faire l'objet d'une prise en charge adaptée. Elle passe par la mise en place de règles hygiéno-diététiques maintenues seules pendant trois à six mois. Mais elles pourront être associées à un traitement médicamenteux adapté, si malgré elles:

- Le taux de triglycérides reste > 4 g/l afin de prévenir les risques de pancréatite.
- Le taux de triglycérides reste >2 g/l et il est associé à un DT2 ou hypoHDLémie (risque cardio-vasculaire élevé).

L'objectif étant d'obtenir un taux de triglycérides < 2 g/l et idéalement <1,5 g/l, surtout en présence de facteurs de risque associés.

Jusqu'à l'obtention de l'objectif fixé, le contrôle des paramètres lipidiques devra être effectué tous les deux à trois mois. Une fois cet objectif atteint et stabilisé, il ne sera pas nécessaire de contrôler ces paramètres plus d'une fois tous les six mois.

## **3 ) Prise en charge hygiéno-diététique :**

### **3. 1 ) Activité physique :**

La définition actuelle de sédentarité est la pratique de moins de 3 heures par semaine d'une activité physique d'endurance. Cette notion est intimement liée à notre mode de vie occidental. Depuis que les machines ont fait leur entrée dans notre environnement (moyens de locomotion, électroménagers, informatique...) nous avons considérablement diminué les dépenses énergétiques, passant de personnes actives à sédentaires.

De nombreuses études ont mis en évidence que la sédentarité représente un facteur de risque cardio-vasculaire, et que l'exercice physique jouait un rôle important dans la prévention de ce risque<sup>(16)</sup>. Les mécanismes incriminés sont multiples avec notamment une baisse de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle, de l'obésité, de l'agrégabilité plaquettaire, du taux de fibrinogène, de l'inflammation et l'amélioration de la fonction

endothéliale. Et même si la reprise d'une activité physique s'inscrit dans le cadre de la prévention du risque cardio-vasculaire global, il n'en demeure pas moins qu'elle a une action directe sur les taux de lipides sanguins. Ainsi elle serait associée à une baisse des triglycérides et du LDL-c (plus modérée pour celui-ci) et une augmentation du HDL-c<sup>(36)</sup>.

Il est donc indispensable d'inciter tout patient à la reprise progressive d'une activité physique adaptée à son contexte clinique. En pratique on recommandera des activités physiques d'endurance de moyenne intensité, à savoir la marche, le jogging, le vélo, la natation... Mais également des activités de vie quotidienne comme monter des escaliers, jardiner, bricoler, faire le ménage... Ces activités doivent être régulièrement réparties et représenter une dépense énergétique d'environ 1000 kcal par semaine. L'exemple le plus fréquemment donné est une marche quotidienne de 30 minutes à une vitesse de 4 à 5 km par heure.

### **3. 2 ) Sevrage tabagique :**

Le tabagisme étant l'un des facteurs majeurs d'athérosclérose, il prédispose les sujets à un risque accru d'accidents coronariens, cérébro-vasculaires et d'AOMI. Le sevrage tabagique entraîne un bénéfice important et précoce en termes de réduction de ces risques. En effet, après 3 ans de sevrage, le risque cardiovasculaire lié au tabac ne diffère plus de celui d'un non fumeur<sup>(37)</sup>. C'est pourquoi il est indispensable d'inciter systématiquement au sevrage tabagique lors de la prise en charge des patients dyslipidémiques.

L'ensemble des professionnels de santé, qu'ils soient médecin généraliste ou spécialiste, pharmacien, infirmière, ou d'une autre profession paramédicale devrait, en fonction de ses possibilités et de ses connaissances prendre en charge le suivi ou orienter vers un praticien compétent dans l'aide à l'arrêt du tabac<sup>(38)</sup>. Le conseil minimal doit être systématisé et une aide à l'arrêt devrait être également proposée. Celle-ci comporte :

- l'évaluation de la motivation à l'arrêt et le renforcement de celle-ci,
- l'évaluation de la dépendance, des comorbidités et des co-addictions puis la mise en place de l'aide au sevrage
- le suivi et l'accompagnement au long-cours pour la prévention des rechutes.



Dans cette prise en charge des traitements médicamenteux peuvent être prescrits. Les médicaments de première intention sont les substituts nicotiques. Ils ont l'avantage d'avoir un bon rapport bénéfice-risque y compris chez les patients atteints de maladies cardio-vasculaires et ne sont pas soumis à prescription médicale obligatoire.

### **3.3) Recommandations diététiques :**

La prévention cardio-vasculaire passe nécessairement par la diététique, notamment car elle présente une efficacité sur trois facteurs de risque majeurs que sont le diabète de type 2, l'HTA et les dyslipidémies. Si les directives nationales et internationales présentent des recommandations diététiques idéales, il est important de souligner que les conseils diététiques que nous professionnels de santé nous donnons à nos patients, restent toujours un compromis entre l'idéal et le faisable. En effet pour emporter l'adhésion du patient à ce régime, il faut que les objectifs fixés semblent atteignables, que les lignes directrices soient simples et comportent un minimum d'interdits. Ainsi les objectifs devront être fixés de façon personnalisée après une enquête alimentaire soignée. Les modifications du régime comprennent quatre grandes catégories de mesures :

- Une limitation de la part lipidique à 30 % de l'apport énergétique total, en diminuant la part d'acides gras saturés (graisses d'origine animale) au profit des acides gras mono-insaturés et poly-insaturés, devant représenter chacun un tiers des apports.
- Augmentation de la consommation en acides gras polyinsaturés oméga 3.
- Augmentation de la consommation d'aliments riches en fibres et en vitamines antioxydantes.
- Limitation du cholestérol alimentaire, voire utilisation d'aliments riches en stérols végétaux.

### 3. 3. 1 ) Bases de la prise en charge nutritionnelle <sup>(16,36,39,40)</sup> :

Les recommandations diététiques peuvent être classées en :

- Recommandations ayant un bénéfice prouvé ou supposé sur le taux de LDL-c.
- Recommandations ayant un impact prouvé ou supposé sur le risque d'accident cardio-vasculaire.

Cette classification reste artificielle car certaines mesures ont un impact positif sur le LDL-c et sur d'autres facteurs diminuant d'autant plus le risque cardio-vasculaire.

#### a ) **Recommandations nutritionnelles entraînant une baisse du cholestérol :**

- Acides gras :

Une recommandation fondamentale dans cette prise en charge nutritionnelle est la réduction de la consommation de graisses saturées car leur rôle délétère sur le risque cardio-vasculaire et l'augmentation du LDL-c n'est plus à démontrer. En effet elles favorisent l'agrégation plaquettaire, l'HTA et sont hypercholestérolémiantes. Cette recommandation passe par :

- Une diminution de la consommation de beurre, d'aliments riches en beurre (gâteaux, biscuits, viennoiseries, quiche, tartes salées...) et les fromages. En contrepartie, on favorisera l'utilisation de fromage blanc, de yaourts et de lait demi-écrémé pour maintenir un apport de calcium adéquat. Utilisation de fromage blanc et yaourt à 0 % de matières grasses ainsi que de lait écrémé dépendra du poids et de la sévérité de l'hypercholestérolémie.
- Une diminution des viandes et des charcuteries grasses. La quantité de graisse contenue dans les viandes est très variable selon leur origine et le morceau choisi. Ainsi de manière générale on classe dans les viandes grasses le porc, le mouton, l'agneau ainsi que le bœuf qu'il faudra limiter au profit de la volaille, du veau, du lapin ou du poisson. En pratique, avec les nombreuses nuances qui existent, on pourra schématiquement conseiller une viande qui a un aspect maigre ou dont le gras peut être facilement retiré. De plus on conseillera de consommer de la viande

une fois par jour au maximum, et d'éviter deux source de graisses animales dans le même repas (viande et fromage).

Cette diminution des apports en graisses saturées doit se faire au profit d'une augmentation des apports en graisses mono et poly-insaturées. En effet ces graisses insaturées entraînent une diminution du cholestérol total, du LDL-c ainsi que des triglycérides et de l'agrégation plaquettaire. Ces graisses proviennent essentiellement des huiles végétales à l'exception de l'huile de Coprah et de Palme (retrouvées dans les margarines à emballage papier et dans de nombreux aliments préparés industriellement). Les graisses insaturées sont de deux types :

- Poly-insaturées : huiles de tournesols, maïs, colza et margarines préparées avec ces huiles.
- Mono-insaturées : huiles d'olive et de colza.

- Le cholestérol alimentaire :

Le cholestérol plasmatique provient d'une source alimentaire et d'une source endogène. Même si le cholestérol alimentaire ne représente qu'une faible proportion du cholestérol total, son rôle qualitatif est important puisqu'il existe un lien entre les concentrations sanguines et la consommation alimentaire de cholestérol.

Les recommandations se basent sur un apport réduit à 300 mg par jour. Ainsi certains aliments devront être consommés avec modération car ils contiennent une grande quantité de cholestérol :

- Le jaune d'œuf : 250 à 300 mg
- Les abats : entre 150 et 2000 mg pour 100 g d'aliments
- Le beurre : 250 mg pour 100 g d'aliments

Les viandes, charcuteries et laitages non écrémés contiennent quant à eux entre 70 et 110 mg de cholestérol pour 100 g d'aliments. Il faut souligner que la plupart des aliments riches en cholestérol sont également riches en graisses saturées, raison pour laquelle il est d'autant plus important de les diminuer.

Néanmoins, même si la diminution des apports en cholestérol semble souvent être la première mesure à appliquer, son influence sur les lipides sanguins reste inférieure à celle des graisses saturées.

En pratique il faut essayer de ne pas consommer plus de deux à quatre œufs par semaine, en comptabilisant ceux présents dans les gâteaux, pâtes et crèmes glacées. Comme pour la diminution des apports en graisses saturées, on privilégiera les viandes blanches comme la volaille ou le lapin.

- Les fibres alimentaires :

Les fibres alimentaires sont classiquement séparées en fibres solubles (comprenant pectine, gommes, alginates et mucilages) et fibres insolubles (cellulose, hémicellulose et lignines). Leurs effets bénéfiques sur la santé sont multiples, et notamment elles ont un effet protecteur sur l'athérosclérose et diminuent le risque cardio-vasculaire (diminution plus forte en lien avec les fibres solubles).

Ceci est expliqué en grande partie par leur impact sur la diminution du LDL-c, et par leur influence sur les paramètres inflammatoires (CRP), sur la fibrinolyse ainsi que sur la glycémie.

En pratique, l'augmentation de la consommation en fibres passe par une augmentation des produits naturellement riches en fibres comme les fruits, les légumes et les céréales complètes et par des produits enrichis en fibres (céréales, biscottes...).

Ainsi les légumes pourront être consommés sans restriction car ils apportent une grande quantité de fibres et ont une faible valeur calorique. L'apport en fruits devra quant à lui être modulé en cas d'hypertriglycéridémie car le fructose stimule la synthèse des triglycérides.

On pourra également augmenter l'apport en produits céréaliers tels que les céréales complètes, les pâtes, le riz, les pommes de terre, ainsi que les légumes secs et le soja qui sont riches en fibres et en protéines et pauvres en lipides.

- Les stérols végétaux :

Les phytostérols désignent l'ensemble des composés de structure proche du cholestérol dérivant des plantes. Ils présentent une activité hypocholestérolémiant par diminution de l'absorption intestinale du cholestérol. Ainsi l'ensemble des études montre que la consommation de 1,6 à 2,0 g de stérols végétaux est associée à une baisse des LDL-c de 10 %. Depuis de nombreux produits enrichis en stérols végétaux se sont développés tel que des margarines, des spécialités laitières, des yaourts... Cependant il faut nuancer l'ensemble de ces informations par l'absence de données sur les effets secondaires à long terme et leur impact sur le risque cardio-vasculaire.

#### **b ) Les recommandations ayant un impact sur le risque cardio-vasculaire :**

- Les huiles de poisson :

Plusieurs études ont montré la réduction du risque coronarien par l'augmentation de la consommation de poisson riche en acides eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA) qui sont des acides gras polyinsaturés (AGPI-n3 ou oméga 3). Cette diminution provient de leurs différents effets bénéfiques recensés. Ainsi ils diminuent les triglycérides plasmatiques mais ont peu d'effet sur les concentrations de cholestérol. Ils améliorent la fonction endothéliale ainsi que la pression artérielle et diminuent le risque de thrombose et d'arythmie.

C'est pourquoi les directives nationales et internationales recommandent de manger du poisson deux à trois fois par semaine. Tous les types de poissons peuvent être recommandés. Cette recommandation est très complémentaire de la diminution de consommation de viande car une augmentation de consommation de poisson entraîne ipso facto une diminution de consommation de viande.

- L'alcool :

L'effet de l'alcool sur les maladies cardio-vasculaires n'a pas fini de faire couler de l'encre. Les données actuelles sont concordantes pour dire que<sup>(41)</sup> :

- La consommation de petites quantités d'alcool est associée à un effet protecteur.
- La consommation de fortes doses est associée à une toxicité cardio-vasculaire (tension, effets arythmogènes...).

Il est donc logique de ne pas interdire la consommation d'alcool à petites doses sauf en cas d'hypertriglycéridémie ou d'obésité car l'alcool est riche en calories et augmente les triglycérides. Ainsi on conseillera de ne pas dépasser 20 g par jour soit un verre à chaque repas.

- Le sel :

Le sel n'a pas d'impact direct sur les concentrations de lipides sanguins. Cependant sa diminution a un effet bénéfique sur la pression artérielle. Cette recommandation s'inscrit donc dans une démarche de prise en charge globale du risque cardio-vasculaire.

- Contrôle du poids :

Le poids idéal est celui qui permet d'obtenir un IMC entre 20 et 25 kg/m<sup>2</sup>. Dans les hypertriglycéridémies ou les dyslipidémies mixtes, la recherche d'un poids satisfaisant reste l'un des objectifs prioritaires. En effet, la perte de poids s'accompagne généralement d'une baisse des triglycérides et du cholestérol (plus modérée pour cette dernière). Elle est également associée à une augmentation du HDL-c chez le sujet obèse.

L'objectif est une perte de poids de 10 % en six mois. Elle doit être obtenue d'une part par la diminution des apports caloriques, en ciblant une baisse des lipides (acides gras saturés), des sucres simples et de l'alcool. D'autre part il est indispensable d'y associer une activité physique adaptée au degré de surcharge pondérale.

### **3. 3. 2 ) Traitement diététique de l'hypercholestérolémie :**

L'intervention diététique doit être adaptée à chaque patient. Schématiquement cette diététique sera axée sur les apports en graisses en diminuant les apports de graisses saturées et de cholestérol et en augmentant les apports de graisses mono et polyinsaturés.

Le régime préconisé sera le suivant :

- de remplacer le beurre par des huiles végétales (mono et poly-insaturées essentielles), par des margarines "molles" qui ne sont pas en emballage papier (car saturées) ou par des produits enrichis en stérols végétaux,
- d'éviter la charcuterie, à l'exception du jambon maigre,
- de privilégier le poisson aux dépens de la viande,
- de limiter la consommation des produits laitiers les plus riches en graisses,
- de ne pas consommer plus de deux œufs par semaine,
- d'assurer un apport suffisant en fibres, en privilégiant la consommation de fruits, de légumes, de pain, céréales et de féculents ;
- la consommation d'alcool est acceptable. Toutefois l'apport d'alcool doit être contrôlé dans les hypertriglycémies (et le surpoids).

Il convient également de corriger une surcharge pondérale ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) et de favoriser la pratique d'une activité physique minimale régulière : la pratique de 30 minutes de marche par jour permet de répondre à cet objectif.

### **3. 3. 3 ) Traitement diététique des hypertriglycémies :**

Les dyslipidémies comportant une hypertriglycémie sont fréquentes et particulièrement sensibles à la diététique. Il est indispensable d'obtenir la réduction d'un excès de poids ainsi que la réduction des apports en glucides simples et alcools.

La diététique sera adaptée en fonction de la dépendance de la dyslipidémie :

- Dans la forme alcoolo dépendante : suppression de l'alcool et limitation des fruits à cause de l'existence d'une sensibilité croisée entre fructose et alcool.
- Dans la forme glucido-dépendante : limitation draconienne des sucres simples.
- Chez les sujets en surpoids : limitation calorique.

Cette diététique doit également être associée à la pratique d'une activité physique régulière.

Dans les formes de dyslipidémies mixtes, la diététique associe les recommandations vues dans les hypercholestérolémies à celles des hypertriglycéridémies. De ce fait la réduction simultanée des lipides et glucides simples font que cette diététique est difficile à appliquer, mais reste extrêmement efficace.

## **4 ) Prise en charge médicamenteuse :**

### **4.1 ) Recommandations :**

Le traitement hypolipémiant est prescrit lorsque le LDL-c, ou les triglycérides en cas d'hypertriglycéridémie pure, ne sont pas à l'objectif thérapeutique défini. Ainsi les recommandations séparent <sup>(16)</sup>:

- Les patients à haut risque cardio-vasculaire ou en prévention secondaire pour qui le traitement hypolipémiant sera instauré le plus précocement possible en association avec une prise en charge diététique et la correction des autres facteurs de risque.
- Les patients en prévention primaire pour qui un traitement hypolipémiant ne sera instauré qu'au terme d'au moins trois mois d'un régime bien conduit et si les objectifs lipidiques ne sont pas atteints.

Les hypolipémiants ont pour propriétés d'abaisser les concentrations sanguines de CT, de LDL-c et/ou des triglycérides, et d'augmenter la concentration sanguine en HDL-c. Ces propriétés varient en fonction des classes thérapeutiques : statines, fibrates, résines échangeuses d'ions, inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol, et l'acide nicotinique.

Comme les recommandations françaises, les recommandations internationales<sup>(32,42,43)</sup> ont réaffirmé la place des statines comme traitement médicamenteux de première intention en prévention primaire comme secondaire, quels que soient les facteurs de risque ou



pathologies cardio-vasculaires associés<sup>(44)</sup>. Les autres traitements hypolipémiant sont envisagés uniquement :

- En cas d'intolérance aux statines.
- En présence d'anomalies lipidiques spécifiques : hypertriglycéridémie, hypoHDLémie.

Ce traitement doit être débuté à la posologie la plus faible et augmenté le cas échéant selon l'efficacité et la tolérance du patient. Pour les sujets à haut risque cardio-vasculaire, en l'absence d'évaluation suffisante il n'existe pas de consensus sur la prise en charge dite « intensive » (prescription d'emblée de fortes doses d'hypolipémiant). Ces stratégies doivent être discutées au cas par cas.

L'efficacité maximale de la plupart des traitements étant obtenue après quatre semaines environ, la surveillance de l'efficacité et de la tolérance débute entre un et trois mois après l'instauration de celui-ci. Si le malade a atteint l'objectif thérapeutique à la suite du premier bilan, il est nécessaire de confirmer l'efficacité et la tolérance du traitement par un nouveau bilan réalisé 3 mois plus tard et puis une fois par an au minimum. Le contrôle sera plus fréquent (tous les 3 à 6 mois) en cas de problèmes d'observance, de haut risque cardio-vasculaire ou de bithérapie.<sup>(34)</sup>

Pour un certain nombre de patients à haut risque cardio-vasculaire ou présentant une dyslipidémie sévère, la monothérapie par hypolipémiant s'avère insuffisante pour atteindre les objectifs thérapeutiques recommandés. Dès 2005, l'AFSSAPS évoquait la possibilité de bithérapies qui ne devaient être instaurées qu'au cas par cas. En 2007, la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose (NSFA) a publié des recommandations concernant les conditions à remplir avant l'instauration d'une bithérapie et les possibilités d'association d'hypolipémiants<sup>(45)</sup>. En l'absence de données d'étude de prévention cardio-vasculaire, ses recommandations représentent un consensus d'experts.

En résumé, chez un patient ayant une bonne observance à une monothérapie bien tolérée, une association d'hypolipémiants est à proposer après optimisation des mesures hygiéno-diététiques si les objectifs thérapeutiques de LDL-c ne sont pas atteints sur deux dosages successifs, et en tenant compte du terrain du patient. Pour les paramètres HDL-c et triglycérides, compte-tenu de la variabilité dans les dosages et de l'absence d'objectifs

thérapeutiques précis à atteindre, il est proposé de réserver la décision d'instaurer une association aux circonstances suivantes :

- pour le HDL-c, patients pour lesquels le taux est inférieur à 0.35 g/l chez l'homme et 0.40 g/l chez la femme
- pour les triglycérides, patients pour lesquels le taux reste supérieur à 2.5 g/l sous régime bien suivi.

Conditions préalables à remplir	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Renforcement des mesures hygiéno-diététiques</li> <li>- Bonne observance de la monothérapie (au moins 80%)</li> <li>- Tenir compte du terrain (espérance de vie, présence ou non de comorbidité)</li> <li>- Objectifs thérapeutiques non atteints sous monothérapie lors d'au moins deux dosages successifs</li> <li>- Bonne tolérance de la monothérapie</li> </ul>
Arguments en faveur de l'initiation d'une association d'hypolipémiants	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sévérité des anomalies biologiques persistantes</li> <li>- Mauvaise réponse à une monothérapie</li> <li>- Absence de contre-indication à l'association choisie</li> <li>- Sévérité du risque</li> </ul>
Arguments pour le maintient d'une association d'hypolipémiants	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bonne tolérance clinique</li> <li>- Efficacité biologique vérifiée</li> <li>- Surveillance clinique et biologique régulière</li> </ul>

**Tableau VII : Conduite à tenir pour utiliser une association d'hypolipémiants<sup>(45)</sup>**

Les recommandations de la NSFA envisagent les trois cas principaux pour lesquels une association est à discuter :

- Patients non à l'objectif sous statines : le choix est essentiellement guidé par le type d'anomalie.
- Patients non à l'objectif sous fibrates ou acide nicotinique.
- Patient à haut risque cardio-vasculaire qui sont intolérants aux statines : il faut affirmer l'intolérance aux statines dépendante de la nature et de la dose. Si la réduction de la dose et/ou le changement de la molécule permet une tolérance acceptable la statine doit être gardée en priorité. Si l'intolérance est totale, les associations décrites dans le tableau suivant sont possibles mais globalement peu évaluées<sup>(46)</sup>.

	Catégories de patients	Associations possibles
Patients à haut risque non à l'objectif sous statine	LDL-c ↑, TG et HDL-c normaux	Statine + ezétimibe Statine + résine
	LDL-c à l'objectif, TG > 2,5 g/l, HDL-c < 0,35 g/l (H) et < 0,40 g/l (F)	Statine + fibrate <sup>a</sup> Statine + acide nicotinique
	LDL-c, TG et HDL-c non aux objectifs : - ↑ des TG - ↑↑ des TG et LDL-c proche de l'objectif - ↑↑ des TG et LDL-c loin de l'objectif (> 10 %)	Statine + ezétimibe
		Statine + fibrate <sup>a</sup> (Statine + acide nicotinique) Statine + acide nicotinique
Patients à haut risque intolérants aux statines	LDL-c ↑, TG et HDL-c normaux	Ezétimibe + résine Ezétimibe + acide nicotinique Résine + acide nicotinique
	LDL-c ↑, TG ↑ et/ou HDL-c ↓	Ezétimibe + fibrate Ezétimibe + acide nicotinique Résine + acide nicotinique Résine + fibrate
<sup>a</sup> sauf gemfibrozil et sur avis spécialisé		

**Tableau VIII : Critères de choix d'une association d'hypolipémiants<sup>(45)</sup>**

Par rapport aux risques potentiels de chacun des médicaments en monothérapie, les associations peuvent augmenter le risque de survenue de certains événements indésirables. Ainsi, les associations statine-résine et statine-acide nicotinique ne paraissent pas engendrer d'intolérances spécifiques cliniques ou biologiques. Lors de l'association statine-ezétimibe, l'incidence des élévations des transaminases est légèrement supérieure à celle observée sous statine seule. Cependant l'association statine-fibrate expose globalement à un risque accru de toxicité hépatique et surtout musculaire. C'est la raison pour laquelle cette association est classiquement déconseillée et n'est possible qu'après avis spécialisé et sous surveillance clinique et biologique rigoureuse et régulière.

## **4. 2 ) Les différentes classes d'hypolipémiants :**

Lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire, le choix doit se porter vers les traitements ayant démontré leur efficacité sur les événements cliniques plutôt que sur les événements biologiques.

### **4. 2. 1 ) Les statines : inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase :**

Les statines commercialisées à ce jour en France sont l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine. Toutes possèdent un cycle lactone ouvert ou fermé qui constitue la partie active de la molécule. Seule la simvastatine possède un cycle lactone fermé, lui conférant une propriété de prodrogue.

#### **a ) Mécanisme d'action<sup>(47)</sup> :**

Le mécanisme d'action principal des statines est une diminution de la biosynthèse intracellulaire de cholestérol par inhibition compétitive et réversible de l'HMG-CoA réductase, enzyme clé de la régulation de cette synthèse. La conversion de l'HMG-CoA en mévalonate est interrompue entraînant ainsi une diminution intracellulaire du précurseur du cholestérol.

Cette inhibition compétitive est due à l'analogie structurale des statines avec l'HMG-CoA, le substrat naturel de l'enzyme. Par un mécanisme de rétrocontrôle exercé par la protéine sterol regulatory element binding protein (SREBPs), l'expression du gène des LDL-R est augmentée. Ainsi le nombre de récepteurs LDL-R augmente, favorisant la captation des LDL, VLDL et IDL entraînant une diminution du LDL-c plasmatique. Un nouvel équilibre apparaît puisque l'entrée des LDL dans la cellule augmente le taux de cholestérol rétablissant ainsi une concentration cellulaire normale.

Un mécanisme complémentaire a été mis en évidence montrant une inhibition de l'assemblage et de la sécrétion hépatique de lipoprotéines riches en apo B-100, aboutissant également à une diminution des VLDL, IDL et LDL circulantes.

Les statines présentent également de nombreux autres effets non hypercholestérolémiants. Ces effets dits pléiotropes, proviennent en partie de la diminution des composés isoprénoides issus de la synthèse hépatique du cholestérol. Ces principaux effets sont des effets anti-inflammatoires, antioxydants, anti-thrombotiques, anti-apoptotiques et des effets bénéfiques sur le dysfonctionnement endothélial. Cependant l'importance de ces effets vis-à-vis du bénéfice cardio-vasculaire obtenu avec les statines reste encore discutée.

**b) Effets biologiques<sup>(48)</sup> :**

Le principal effet des statines sur les paramètres lipidiques est une diminution du LDL-c. Cette diminution dépend à la fois de la molécule, ainsi que de la dose utilisée. Schématiquement, le doublement de la dose des statines induit une diminution supplémentaire du taux de LDL-c de l'ordre de 5 à 7 %.

	Dose (mg)				
	5	10	20	40	80
Atorvastatine		-37 %	-43 %	-49 %	-55 %
Fluvastatine		(-15 %) <sup>(a)</sup>	-21 %	-27 %	-33 %
Pravastatine		-20 %	-24 %	-29 %	(-33 %) <sup>a</sup>
Rosuvastatine	-38 %	-43 %	-48 %	-53 %	
Simvastatine		-27 %	-32 %	-37 %	-42 %

<sup>a</sup> Résultats à des doses non disponibles.

**Tableau IX : Réduction du LDL-c en fonction de la nature et de la dose de la statine<sup>(49)</sup>**

Toutefois les statines réduisent également le taux de triglycérides. Cependant cette réduction dépendra de la puissance de la molécule utilisée ainsi que du taux initial de triglycérides. Ainsi pour les patients avec un taux de triglycérides < 1,5g/l, la réduction sera modeste. Alors que pour les patients ayant un taux de triglycérides >2,5g/l elle sera du même ordre que celle du LDL-c.

Quant à leur effet sur l'augmentation du HDL-c, il n'est que très limité et dépend également de la molécule et de la dose.

### c) Pharmacocinétique :

Les principales propriétés pharmacocinétiques des statines sont regroupées dans le tableau suivant :

Paramètres	Simvastatine	Pravastatine	Fluvastatine	Atorvastatine	Rosuvastatine
Prodrogue	Oui	Non	Non	Non	Non
Biodisponibilité (%)	< 5	18	10-35	12	20
Liaison protéique (%)	95	55-60	95-98	98	88
Demi-vie (heures)	2-4	1,3-2,6	0,5-3,1	14	20
Métabolites actifs	Oui	NS	Non	Oui	NS
Isoenzymes CYP 450	3A4	NS	2C9	3A4	NS
Elimination rénale	13	20-60	6	< 2	10
NS : Non significatif					

**Tableau X : Propriétés pharmacocinétiques des statines<sup>(48)</sup>**

Ainsi de manière générale elles présentent une forte liaison aux protéines plasmatiques. De plus, leur métabolisme diffère selon les statines. La simvastatine et l'atorvastatine seront métabolisées par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP 450). Alors que la fluvastatine sera principalement métabolisée par l'isoenzyme 2C9. Quant à la pravastatine et à la rosuvastatine, elles ne seront que faiblement métabolisées par la voie du CYP 450.

### d) Indications<sup>(16)</sup> :

Les indications thérapeutiques communes à toutes les statines sont :

- Les hypercholestérolémies pures (type IIa) ou les dyslipidémies mixtes (type IIb ou III) en complément de règles hygiéno-diététiques.
- Prévention primaire et secondaire du risque cardiovasculaire.

L'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine sont également indiquées dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes. Et la pravastatine est indiquée dans les hyperlipidémies post-transplantation chez les patients sous immunosuppresseurs.

**e) Contre-indications<sup>(47)</sup> :**

Les contre-indications absolues communes à toutes les statines sont les suivantes :

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Myopathie.
- Affection hépatique évolutive, insuffisance hépatique sévère.
- élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques (ASAT et ALAT) > 3N
- Grossesse et allaitement.

L'insuffisance rénale sévère n'est quant à elle contre-indiquée que pour la simvastatine, la rosuvastatine et la pravastatine.

La rosuvastatine à la dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs prédisposants de myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent :

- Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- Hypothyroïdie.
- Antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques.
- Antécédents personnels d'atteinte musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un fibrate.
- Situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine.
- Patients asiatiques.
- Association aux fibrates.

De plus, toutes les statines doivent être utilisées avec précaution chez les patients grands consommateurs d'alcool.

**f) Interactions médicamenteuses<sup>(50)</sup> :**

Les interactions médicamenteuses des statines exposent à deux types de risque :

- Une majoration du risque hémorragique, en cas d'association aux anticoagulants oraux. On recommandera dans ce cas la surveillance accrue de l'International Normalised Ratio (INR) avec une adaptation posologique si nécessaire.
- Une majoration du risque de rhabdomyolyse en cas d'association à d'autres médicaments (par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant), avec des différences selon le type de statine utilisé car il existe des différences de métabolisme : l'association statines et fibrates est déconseillée et réservée aux services spécialisés sous surveillance médicale étroite. Par le même mécanisme, l'acide fusidique sera contre-indiqué avec les statines.

Atorvastatine :	Fluvastatine :	Pravastatine :	Rosuvastatine	Simvastatine
<u>Associations CI :</u> - Kétoconazole - Itraconazole - Stiripentol - Delavirdine - Télithromycine	<u>Associations CI :</u> Aucune	<u>Associations CI :</u> Aucune	<u>Association CI :</u> - Ciclosporine	<u>Associations CI :</u> - Kétoconazole - Itraconazole - Télithromycine - Erythromycine, - Clarythromycine - Inhibiteur de protéases - Nefazodone
<u>Associations avec PE :</u> - Vérapamil - Diltiazem - Erythromycine, - Clarythromycine - Ciclosporine - Inhibiteur de protéases	<u>Associations avec PE :</u> Aucune	<u>Associations avec PE :</u> -Ciclosporine	<u>Associations avec PE :</u> - Inhibiteurs de protéases - Antiacides - Erythromycine - Contraception orale - THS	<u>Associations avec PE :</u> - Vérapamil - Diltiazem - Amiodarone - Ciclosporine
<u>Association à prendre en compte :</u> - Jus de pamplemousse	<u>Associations à prendre en compte :</u> Aucune	<u>Associations à prendre en compte :</u> Aucune	<u>Associations à prendre en compte :</u> Aucune	<u>Association à prendre en compte :</u> - Jus de pamplemousse

**Tableau XI : Interactions médicamenteuses spécifiques des statines<sup>(50)</sup>**

(CI : Contre-indication ; PE : précaution d'emploi)



Le profil d'interactions de l'Atorvastatine et de la simvastatine provient de leur métabolisation par l'isoenzyme 3A4 du CYP 450. En effet tous les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de ce cytochrome modifieront les concentrations sanguines des statines. Le risque est majeur avec les inhibiteurs car ils augmentent les concentrations sanguines de statine, augmentant ainsi le risque de toxicité hépatique et musculaire. Si l'introduction d'un tel traitement ne peut être évitée, il conviendra de diminuer la posologie de la statine et de surveiller la survenue d'effets indésirables ou mieux de changer la statine pour une molécule non métabolisée par cette isoenzyme (fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine). Le profil d'interactions de la rosuvastatine provient quant à lui de sa métabolisation partielle par l'isoenzyme 2C19 du CYP 450.

De même, les médicaments inducteurs enzymatiques diminuent les concentrations et donc l'efficacité des statines métabolisées par le CYP 450 (atorvastatine, fluvastatine, simvastatine et rosuvastatine). Ces médicaments sont principalement des antiépileptiques (carbamazépine phénobarbital, phénitoïne ...), des antibactériens (rufinamide, rifampicine), des antirétroviraux (éfavirenz, névirapine, lopinavir, ritonavir ...), le millepertuis, le bosentan... (cf. annexe inducteurs et inhibiteurs enzymatiques). Pour les patients qui nécessitent d'être traités par un inducteur enzymatique, le choix s'orientera vers une statine ayant un faible risque d'interactions (pravastatine). Toutefois si l'association avec un inducteur est jugée nécessaire, il faudra surveiller l'efficacité du traitement ainsi que l'apparition d'un surdosage en statines lors de l'arrêt de l'inducteur. Si inhibition enzymatique est quasiment immédiate, il faut noter que l'induction elle se développe lentement (jusqu'à trois semaines) et persiste pendant un laps de temps du même ordre quand l'inducteur enzymatique est arrêté.

#### **g) Effets indésirables<sup>(51)</sup> :**

Globalement, les statines sont bien tolérées et présentent une bonne sécurité d'emploi. Les effets indésirables les plus fréquents sont mineurs :

- D'ordre digestifs : constipation, flatulence, dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, diarrhées.
- Céphalées, asthénie, insomnie.
- Rush cutané.

Toutefois les statines ont classiquement un risque de toxicité hépatique (élévation des transaminases) et musculaire (douleurs, crampes, fatigabilité musculaire...) pouvant quelques fois aboutir à une cytolyse hépatique ou une rhabdomyolyse. Même si le mécanisme est mal connu, on a démontré qu'il était dose dépendant.

Ainsi la toxicité musculaire des statines dépend de la dose mais également des médicaments associés, de l'existence d'une pathologie sous-jacente musculaire, rénale ou hépatique.

Même si le risque d'hépatite toxique et d'atteinte musculaire grave est limité, il convient de respecter les règles de surveillance du traitement.

#### **h) Surveillance :**

- Surveillance hépatique :

La surveillance hépatique des statines comprend un contrôle périodique des transaminases qui doit être effectué avant l'initiation du traitement et un à trois mois après. Les contrôles se feront à intervalles réguliers, plus rapprochés en cas d'élévation. L'arrêt du traitement est justifié devant une augmentation persistante des Aspartate amino transférase (ASAT) et des Alanine Amino Transférase (ALAT), au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale. Les statines doivent être utilisées avec précaution chez les patients consommant des grandes quantités d'alcool ou ayant des antécédents hépatiques.

- Surveillance musculaire :

Le risque musculaire des statines a fait l'objet d'une mise au point de l'AFSSAPS en 2002, dont les principales conclusions sont les suivantes<sup>(52)</sup> :

- Il n'y a pas de justification à pratiquer un dosage systématique des Créatine PhosphoKinase (CPK) avant traitement par statines sauf dans les situations à risque suivantes : insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques, antécédents personnels d'effets indésirables

musculaires avec un fibrate ou une statine, abus d'alcool, âge supérieurs à 70 ans d'autant plus s'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.

- Tout symptôme musculaire inexplicable apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK. À l'inverse la surveillance systématique pendant le traitement n'a pas démontré d'intérêt sauf dans les situations à risque énumérées précédemment.
- Devant une élévation des CPK à 3 fois la normale, il est nécessaire de refaire le dosage à une semaine d'intervalle avec un arrêt de toute activité physique sportive pendant cette période.

Par contre si une augmentation de plus de 5 fois des CPK est observée, le traitement doit être immédiatement arrêté. Le retour à la normale des CPK devra être suivi par des dosages répétés. Le traitement devra également être interrompu en cas de gêne fonctionnelle importante même si l'élévation des CPK n'est pas supérieure à 5N.

#### **4. 2. 2 ) Les fibrates :**

Les fibrates commercialisés à ce jour, en France, sont le fénofibrate, le bézafibrate, et le ciprofibrate d'une part, ainsi que le gemfibrozil d'autre part. A l'heure actuelle, seul ce dernier a la preuve de son efficacité clinique en prévention primaire ou secondaire.

##### **a ) Mécanisme d'action<sup>(48,53)</sup> :**

Les fibrates sont des ligands pharmacologiques et des activateurs des récepteurs nucléaires Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPAR). Trois PPAR différents ont été identifiés ( $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\gamma$ ) ayant chacun des localisations tissulaires et des rôles différents. Les fibrates activent préférentiellement le PPAR $\alpha$  que l'on retrouve principalement dans le foie, les muscles, le tissu adipeux et la paroi artérielle. Les principaux effets des fibrates sont dus à une stimulation de l'expression des gènes codants pour les enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines (chylomicron, VLDL et HDL), le catabolisme bêta oxydatif des acides gras et la réaction inflammatoire. L'augmentation de ce catabolisme diminue la quantité d'acides gras disponibles pour la synthèse hépatique des VLDL dont la production est réduite. De plus l'activation du PPAR $\alpha$  réprime l'expression de l'apo C III,

inhibiteur de la LPL, augmentant ainsi son activité. Il en résulte une augmentation de la lipolyse des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons et VLDL). De même, en régulant l'expression du transporteur ABC-A1 et la synthèse d'apolipoprotéines AI et AII, les fibrates sont responsables d'une augmentation du taux de HDL-c.

De même que pour les statines, les fibrates possèdent des effets non hypolipémiants avec notamment des effets anti-inflammatoires et anti-thrombotiques, dont le bénéfice clinique n'a pas encore été démontré.

#### **b ) Effets biologiques<sup>(47)</sup> :**

Ces molécules permettent d'obtenir une baisse du cholestérol total et du LDL-c de 10 à 30%. Ils augmentent la concentration sanguine de HDL-c de 10 à 15% et sont particulièrement efficaces sur la baisse de la concentration sanguine des triglycérides, de l'ordre de 40 à 50%, surtout chez les patients ayant une élévation importante des triglycérides.

Pendant l'effet des fibrates est variable et dépend de la molécule choisie ainsi que du type de dyslipidémie traitée.

#### **c ) Indications<sup>(16)</sup> :**

L'ensemble des fibrates est indiqué dans les situations suivantes :

- hypercholestérolémie pure (type IIa)
- hypercholestérolémie mixte (type IIb)
- hypertriglycéridémie pure endogène (type IV)
- dyslipidémies III et V

Néanmoins, les recommandations de l'AFSSAPS de 2005 soulignent qu'ils ne sont indiqués en première intention qu'en cas d'hypertriglycéridémie associée à une hypoHDLémie ou une hypertriglycéridémie > 4g/l malgré un régime bien conduit. Dans les autres cas ils doivent être réservés comme traitement de seconde intention.

De plus, seul le gemfibrozil est indiqué en prévention cardio-vasculaire.

#### **d) Contre-indications<sup>(47)</sup>:**

Les contre-indications des fibrates sont l'insuffisance hépatique et rénale sévère. Il n'y a pas d'indication à la prescription des fibrates au cours de la grossesse, à l'exception des hypertriglycéridémies majeures insuffisamment corrigées par la diététique et qui exposent au risque maternel de pancréatite aiguë. La prescription en période d'allaitement est déconseillée.

#### **e) Interactions médicamenteuses<sup>(50)</sup> :**

Contrairement aux statines, les interactions médicamenteuses sont communes à tous les fibrates. Ainsi :

- L'association de deux fibrates constitue une contre-indication absolue.
- L'association d'une statine et d'un fibrate est déconseillée et doit être réservée à une prise en charge spécialisée et étroitement surveillée.
- Les fibrates potentialisent l'effet des anticoagulants oraux nécessitant ainsi une surveillance accrue de l'INR et une adaptation posologique.
- De même les fibrates ont un effet hypoglycémiant, augmentant le risque d'hypoglycémie lors d'association avec le répaglinide. Lors d'une telle association une surveillance étroite de la glycémie avec adaptation des doses de l'hypoglycémiant sera nécessaire.

#### **f) Effets indésirables :**

Les fibrates sont une classe globalement bien tolérée<sup>(48)</sup>. Cependant, on observe fréquemment des désordres digestifs mineurs à titre de nausée, diarrhées, douleurs abdominales... On retrouve également des troubles cutanés peu fréquents comme un prurit, de l'urticaire ou une photosensibilité.

De la même manière que les statines, les fibrates présentent une toxicité hépatique et musculaire dont la prise en charge sera la même que pour les statines<sup>(54)</sup>.

#### **g) Surveillance :**

La surveillance des transaminases et des CPK est la même que celle des statines. Il sera également nécessaire de s'assurer que le patient présente une fonction rénale normale avant l'instauration du traitement, car les fibrates sont essentiellement éliminés par voie rénale. Dans le cas d'une insuffisance rénale, une adaptation posologique devra être effectuée.

#### **4. 2. 3 ) Les résines échangeuses d'ions :**

A ce jour en France, la colestyramine est le seul représentant commercialisé de cette classe thérapeutique.

#### **a) Mécanisme d'action<sup>(48,53)</sup> :**

Pour expliquer le mécanisme d'action des résines échangeuses d'ions, il faut revenir sur le cycle entéro-hépatique des acides biliaires. En effet les acides biliaires synthétisés par le foie sont excrétés dans la bile et réabsorbés en grande partie par l'intestin pour former un cycle entéro-hépatique qui sera effectué cinq à 10 fois par jour. Ainsi les acides biliaires non réabsorbés seront compensés par une synthèse hépatique équivalente afin de maintenir un pool constant.

La colestyramine est une résine qui se lie aux acides biliaires au niveau de l'intestin, empêchant leur réabsorption ainsi que l'absorption du cholestérol alimentaire. Le cycle entéro-hépatique est donc interrompu. Le pool intrahépatocytaire d'acides biliaires diminuant, il active par autorégulation la synthèse hépatique de ceux-ci. Les acides biliaires proviennent de la dégradation hépatique du cholestérol induisant ainsi une diminution de sa concentration intrahépatocytaire. Par des mécanismes décrits précédemment, afin de rétablir la concentration hépatique de cholestérol, sa synthèse endogène sera augmentée ainsi que le nombre de récepteurs LDL-R favorisant la captation du LDL-c. Cependant chez l'homme, l'augmentation de la captation des LDL prédomine sur celle de la synthèse endogène de cholestérol induisant ainsi une baisse des concentrations plasmatiques de LDL-c.

**b) Effets biologiques<sup>(48)</sup> :**

La colestyramine diminue de façon dose dépendante le taux de cholestérol total et de LDL-c. À l'inverse elle a tendance à augmenter les taux de triglycérides, c'est pourquoi elle ne sera pas recommandée chez les patients hypertriglycéridémiques.

**c) Indications :**

Cette résine est indiquée dans les hypercholestérolémies essentielles (type IIa et IIb), mais également dans les prurits de cholestase<sup>(16)</sup>. En revanche, elle ne doit pas être prescrite dans les hypertriglycéridémies endogènes et ne doit être prescrite qu'avec prudence en cas d'élévations combinées du cholestérol et des triglycérides.

De plus, elle a démontré une efficacité en prévention primaire de risque cardio-vasculaire. Son intérêt en prévention secondaire n'a pas été démontré sur le plan clinique.

**d) Contre-indications<sup>(55)</sup> :**

Les contre-indications de la colestyramine sont l'insuffisance hépatique et l'obstruction complète des voies biliaires. En raison de la présence d'aspartame, elle sera contre-indiquée en cas de phénylcétonurie. La constipation chronique contre-indiquera également l'utilisation de cette résine à cause de la fréquence de cet effet indésirable induit par la molécule.

**e) Interactions médicamenteuses<sup>(50)</sup> :**

La colestyramine diminue l'absorption intestinale de certains médicaments dont l'activité thérapeutique peut en être réduite.

Ainsi, l'utilisation de cette résine est déconseillée en association avec les acides biliaires cholélitholytiques, car ils seront fixés et éliminés avant leur absorption.

De plus elle diminuera également l'absorption des anticoagulants oraux, des digitaliques ainsi que des hormones thyroïdiennes. En pratique elle devra donc être prise à distance des

autres médicaments (1 à 2 heures avant) et en dehors des repas car elle diminue l'absorption des vitamines liposolubles.

**f) Effets indésirables<sup>(55)</sup> :**

L'utilisation de la colestyramine est surtout limitée par la fréquence de ces effets indésirables digestifs à type de constipation, gastralgies, météorisme et flatulences. Pour limiter ces effets secondaires, les posologies doivent être augmentées progressivement en commençant à une dose d'un sachet par jour pour atteindre en moyenne trois sachets par jour. Si la tolérance est satisfaisante on pourra aller jusqu'à quatre à six sachets par jour.

**4. 2. 4 ) Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol :**

L'ézétimibe est le premier représentant de cette nouvelle classe d'agents hypolipémiants.

**a) Mécanisme d'action<sup>(47,53)</sup> :**

L'ézétimibe bloque de manière sélective l'absorption intestinale du cholestérol qu'il soit d'origine alimentaire ou biliaire. La protéine transmembranaire Niemann-pick C1-like1 (NPC1L1) située sur les cellules apicales des villosités de l'intestin, permet l'absorption du cholestérol (et des stérols en général) par un mécanisme d'internalisation.

L'ézétimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glycoconjugaison formant un métabolite glycuronidé qui se lie à NPC1L1 au niveau de la bordure en brosse des entérocytes empêchant son internalisation. Ainsi il bloque l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire et interrompt son cycle entéro-hépatique. La baisse du retour du cholestérol au niveau hépatique entraîne par les mêmes mécanismes cités précédemment une augmentation de la capture des LDL plasmatiques par augmentation du nombre de LDL-R, ainsi qu'une augmentation compensatoire de la synthèse hépatique de cholestérol (mécanisme limitant l'efficacité de l'ézétimibe en monothérapie).



L'association de cette molécule à une statine est extrêmement efficace sur la réduction du LDL-c car elles agissent de façon complémentaire. L'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol d'origine biliaire et alimentaire, et les statines inhibent la synthèse hépatique de cholestérol (augmentée par un phénomène compensatoire). En pratique l'association de cette molécule avec une statine à dose de départ permet d'obtenir une réduction du LDL-c équivalente à celle obtenue par la même statine à dose maximale.

**b) Effets biologiques<sup>(48)</sup> :**

L'ézétimibe agit en bloquant l'absorption intestinale du cholestérol mais n'interfère pas avec l'absorption des triglycérides et des vitamines liposolubles. Il existe de grandes variations individuelles, mais des diminutions moyennes du cholestérol total de l'ordre de 13 %, et du LDL-c de l'ordre de 19 % ont été observées en monothérapie. L'effet sur le HDL-c est plus modéré mais cette molécule semble augmenter ce paramètre de l'ordre de 3 % et entraîne une baisse légère des triglycérides (en moyenne 8 %).

Lorsqu'il est associé à une statine, on observe une baisse du LDL-c de l'ordre de 20 à 30 %.

**c) Indications<sup>(56)</sup> :**

L'ézétimibe est préférentiellement utilisé en association avec une statine. La monothérapie doit être réservée à un traitement de seconde intention. Il est indiqué dans :

- L'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote ou non familiale) :
    - en association à une statine, comme traitement adjuvant au régime, chez les patients qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule.
    - en monothérapie, comme traitement adjuvant au régime, chez les patients pour lesquels un traitement par statine n'est pas approprié ou mal toléré.
  - L'hypercholestérolémie familiale homozygote : en association à une statine comme traitement adjuvant au régime.
  - La sitostérolémie homozygote (phytostérolémie) comme traitement adjuvant au régime.
- Cependant aucun effet sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire n'a été démontré ce jour. C'est pourquoi il n'a pas d'indication en prévention de ce risque.

#### **d) Contre-indications<sup>(56)</sup>:**

L'ézétrol sera contre-indiqué dans quatre situations :

- grossesse et allaitement.
- affection hépatique évolutive ou élévation persistante et inexplicée des transaminases.

#### **e) Interactions<sup>(50)</sup>:**

L'ézétimibe n'a pas d'effet sur le système enzymatique des CYP 450 et son métabolisme passe par la glycoconjuguaison, ce qui n'expose guère à des interactions d'ordre pharmacocinétique. Cependant quelques interactions ont tout de même été mises en évidence :

- L'administration simultanée de colestyramine diminue d'environ 55 % les concentrations sanguines d'ézétimibe total (ézétimibe + glycuronide d'ézétimibe). Une telle association n'est donc pas recommandée.
- L'association avec un fibrate favorise la formation de lithiase biliaire par addition de cet effet.
- L'association avec la ciclosporine semble augmenter les concentrations plasmatiques de ciclosporine et d'ézétimibe. Si une telle association s'avère utile, une surveillance accrue de la ciclosporinémie sera nécessaire.
- L'ézétimibe semble potentialiser l'effet des anticoagulants oraux. Lors d'une telle association la surveillance de l'INR devra être augmentée.

#### **f) Effets indésirables<sup>(56)</sup> :**

Globalement les effets indésirables de cette molécule sont assez rares. Cependant les principaux sont :

- D'ordre digestifs : douleurs abdominales, diarrhées
- Céphalées
- Lithiases biliaires, cholécystites

Une élévation des transaminases est également possible, mais aucun cas d'hépatite mortelle n'a été rapporté à ce jour. Des complications musculaires (myalgies et rhabdomyolyses) ont été constatées mais semblent moins fréquentes qu'avec les statines.

#### **g) Surveillance :**

En monothérapie aucune surveillance systématique n'est nécessaire sauf en cas d'apparition de douleurs musculaires anormales. Dans ce cas on effectuera un dosage des CPK, et la conduite à tenir sera la même que pour les statines ou les fibrates<sup>(54)</sup>.

En co-administration avec une statine, la surveillance sera la même que celle d'un traitement par statine seule.

#### **4. 2. 5 ) L'acide nicotinique :**

L'acide nicotinique est un ancien médicament hypolipémiant dont la fréquence des effets indésirables en avait limité la commercialisation. En 2006, il avait refait surface en France grâce à une forme à libération modifiée qui permettait de les diminuer. Cependant cette forme a vu sa commercialisation arrêtée en début d'année 2011. Pour autant l'acide nicotinique ne devrait pas disparaître totalement de l'arsenal thérapeutique français car une nouvelle spécialité associant acide nicotinique et laropirant (inhibiteur du récepteur DP1 de la prostaglandine D2) a reçu une autorisation de mise sur le marché européenne en 2008. Cette spécialité a reçu un avis favorable de la commission de transparence de la HAS pour son remboursement en novembre 2010 et elle est déjà commercialisée dans plusieurs pays européens.

#### **a) Mécanisme d'action<sup>(48)</sup> :**

L'effet hypolipémiant de l'acide nicotinique est connu depuis 1960, pourtant ses différents mécanismes d'action ne sont pas encore totalement élucidés. Il est admis qu'il inhibe la mobilisation des acides gras libres à partir des tissus périphériques entraînant ainsi une diminution de la synthèse hépatique des triglycérides et donc de la sécrétion de VLDL. Il a été démontré plus récemment qu'il activait la LPL induisant une augmentation de la

clairance plasmatique des chylomicrons et du VLDL-c. Les concentrations sériques de Lp(a) sont aussi réduites de manière significative. Mais l'effet principal est une augmentation importante du HDL-c provenant à la fois d'une augmentation de sa production et d'une diminution de son catabolisme.

**b) Effets biologiques<sup>(48)</sup> :**

Cette molécule semble être le principe actif le plus efficace sur l'élévation des taux de HDL-c, avec une augmentation de l'ordre de 15 à 20%. Elle entraîne également une réduction du taux de triglycérides de l'ordre de 20%. Cependant son effet sur le LDL-c est plus modéré, induisant en moyenne une baisse de l'ordre de 10%.

**c) Indications<sup>(47)</sup> :**

L'acide nicotinique est indiqué comme traitement de deuxième intention chez les patients présentant une dyslipidémie mixte, caractérisée par des taux élevés de LDL-c et de triglycérides et un taux faible de HDL-c, et chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire:

- En association avec une statine lorsque l'abaissement du LDL-c obtenu par une statine en monothérapie n'est pas suffisant.
- En monothérapie chez les patients présentant une intolérance aux statines.

L'effet sur la réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire a été démontré pour la forme à libération immédiate, mais aucune étude n'a démontré cet effet pour la forme à libération modifiée. C'est pourquoi l'acide nicotinique n'est pas indiqué en prévention de ce risque.

#### **d) Contre-indications :**

L'acide nicotinique est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Altération significative des fonctions hépatiques : car il peut entraîner une anomalie du bilan hépatique et des cas d'hépatotoxicité grave ont été rapportés.
- Ulcère gastroduodéal en évolution
- Hémorragie artérielle
- Grossesse et allaitement

#### **e) Interactions<sup>(50)</sup> :**

- De part la fréquence de flushs ainsi que la toxicité hépatique liée à l'utilisation de cette molécule, l'acide nicotinique ne sera pas recommandé chez les patients présentant une consommation excessive d'alcool.
- L'effet des anticoagulants oraux est potentialisé par la co-administration d'acide nicotinique. Il sera nécessaire d'effectuer une surveillance accrue de l'INR avec au besoin un ajustement des posologies de l'anticoagulant.
- Les résines chélatrices des acides biliaires diminuent l'absorption de l'acide nicotinique. Il sera nécessaire de les prendre séparément.

#### **f) Effets indésirables<sup>(48)</sup> :**

L'emploi de l'acide nicotinique est surtout limité par la mauvaise tolérance de cette molécule. Les effets les plus fréquents sont les phénomènes de flushing associés ou non à un prurit car cette molécule stimule la production des prostaglandines D2 et E2 qui ont un effet vasodilatateur. Ce phénomène tend à s'atténuer au cours du traitement, et une augmentation progressive des posologies en début de traitement semble limiter son apparition. L'association du laropiprant, un antagoniste du récepteur DP1 de la prostaglandine D2, permet ainsi de diminuer la fréquence de ces flushs.

L'acide nicotinique peut également induire une intolérance au glucose dose-dépendante. Il est recommandé d'éviter la prescription de cette molécule chez les patients diabétiques ou d'effectuer une surveillance accrue de la glycémie.

Il induit également un risque d'élévation de l'acide urique qui limite l'utilisation de cette molécule chez les patients ayant des antécédents de crises de goutte.

Même si la fréquence semble moins élevée que pour les statines ou les fibrates, cette molécule présente une toxicité hépatique et musculaire pour lesquelles une surveillance des transaminases et des CPK devra être mise en place.

#### **4. 2. 6 ) Les huiles de poissons<sup>(48)</sup> :**

Les huiles de poissons apportent des acides gras poly-insaturés de la série oméga 3. Ces acides gras sont indiqués dans les hypertriglycéridémies isolées ou mixtes, mais ne sont pas soumis au remboursement pour cette indication.

Ils ont principalement comme effet une diminution des triglycérides pouvant atteindre 20 à 50%. Cet effet provient d'une diminution de la synthèse hépatique de triglycérides (associé à une baisse de la sécrétion de VLDL), et une augmentation de leur clairance plasmatique.

Les omégas 3 présentent également des effets anti-inflammatoires, anti-arythmiques, antithrombotiques, de même qu'une amélioration des fonctions endothéliales et de la pression artérielle.

Ils présentent des effets indésirables bénins mais gênants à types de reflux et d'éruclations à odeur de poisson.

## **Quatrième Partie : L'observance, le défi de la maladie chronique**

Les progrès spectaculaires de la médecine, avec le développement permanent de nouvelles thérapeutiques ont eu pour conséquences d'éviter l'issue fatale de nombreuses pathologies aiguës, mais également d'augmenter le nombre de maladies devenues chroniques, que l'on peut soigner mais non guérir.

La survenue d'une maladie chronique signale la perte de l'état antérieur et l'entrée dans un avenir incertain à plus ou moins long terme. Pour accepter cette nouvelle situation, le sujet va effectuer un cheminement en passant par plusieurs étapes. Ce cheminement est défini par Elizabeth Kübler-Ross comme le processus de deuil<sup>(57)</sup>. Il ne s'agit pas d'un parcours fixe, mais d'un ensemble de points de repères qui jalonnent le cheminement du patient en fonction de différents facteurs (évolution de la maladie, ressources internes et externes, circonstances de la vie...). Ainsi suite à l'annonce de la maladie, la réaction du patient peut se traduire par un choc se manifestant de différentes manières : la surprise, l'angoisse, la sidération, le désintéressement ... A la suite de cette première phase peut s'ajouter le refus de croire à l'information, la banalisation de la situation ou le détachement. C'est le stade du déni. Dans la phase de la colère, le patient prend conscience de la réalité de sa maladie et des contraintes qu'elle apporte. Cette étape est caractérisée par une attitude de révolte. Il peut ensuite passer par une étape de marchandage dans laquelle il essaie de diminuer les contraintes liées à la maladie et au traitement, notamment par négociation ou chantage. Le retour sur soi est caractérisé par de la tristesse, des remises en questions, voire de la détresse. Le malade prend peu à peu conscience qu'il doit assumer sa maladie. Enfin, au stade d'acceptation, le patient retrouve un équilibre émotionnel, il a fait le deuil de son état antérieur.

Ainsi après l'annonce de la maladie, le sujet devenu « malade » doit faire face aux conséquences de celle-ci. Outre l'apparition éventuelle de symptômes (douleurs, gênes fonctionnelles...), le patient voit entrer dans son quotidien une prise en charge impliquant des professionnels de santé, des soins, une surveillance clinique et biologique, ainsi que des traitements.

Le succès de cette prise en charge tient pour une part à l'application des recommandations par les professionnels de santé, mais d'autre part à l'observance du patient vis-à-vis de ces recommandations.



Ainsi, indépendamment du choc initial provoqué par le diagnostic, les bouleversements du quotidien engendrés par la maladie chronique et sa prise en charge laissent à penser que l'observance dans ce contexte apparaît comme être de l'ordre du défi.

Par conséquent la course à la nouveauté thérapeutique n'a d'intérêt que si le patient est observant à celle-ci. Or le constat actuel est que près d'un patient chronique sur deux n'est pas observant<sup>(58)</sup>. Les études montrent que la non observance est universelle, quelle que soit la pathologie incriminée et qu'elle augmente systématiquement dans le temps. Fort de ce constat, l'OMS souligne « qu'optimiser l'observance médicamenteuse aurait plus d'impact en termes de santé mondiale que le développement de nouveaux médicaments »<sup>(58)</sup>. Toute thérapeutique aussi performante soit-elle ne peut offrir plus que ce qu'elle a : son utilité est subordonnée au fait que le médicament soit effectivement pris par le patient. C'est dire là toute l'importance de la question de l'observance.

Depuis quelques années les professionnels de santé se concentrent de plus en plus sur ce problème, laissant apparaître de nouvelles notions d'adhésion, ou encore d'alliance thérapeutique.

Ces notions soulèvent de nombreuses questions : Qu'est-ce que la non observance ? Quels en sont les déterminants ? Comment la détecter, l'évaluer ? Mais également comment peut-on la modifier ? Quels sont les moyens d'action dont disposent les professionnels de santé pour l'améliorer ? Et quelles sont les conséquences de cette non-observance ?

Ainsi l'apparition de ces notions modifie la place de chacun des acteurs du parcours de soins. Le prescripteur n'est plus seul décideur de la prise en charge et le patient en devient l'acteur principal, il est maître de son devenir.

## **1 ) Observance, adhésion, alliance thérapeutique : de quoi parle-t-on ?**

Si la notion d'observance apparaît dès l'Antiquité avec Hippocrate qui affirmait que « dans toutes les maladies, la présence d'esprit et la bonne volonté à prendre ce qui est administré annonce un avenir heureux : le contraire est un mauvais signe ». Il a fallu attendre la fin du XXe siècle pour en avoir la définition fondatrice. Ainsi, Haynes la définit comme « le degré de respect ou d'écart entre les prescriptions et les pratiques du patient en termes de santé »<sup>(59)</sup>. C'est donc un ensemble de comportements ou d'actes du patient qui prend en compte aussi bien la prise de traitements médicamenteux, dans ce cas on parlera d'observance médicamenteuse, mais également tous les autres aspects de la prise en charge thérapeutique, à savoir le suivi des recommandations hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, arrêt des toxiques, équilibre alimentaire, exercice physique...), la réalisation d'une surveillance biologique en effectuant les analyses nécessaires, et la réalisation d'une surveillance clinique en se rendant aux rendez-vous médicaux et en effectuant les examens complémentaires prescrits<sup>(60)</sup>. En d'autres termes, c'est adopter un style de vie sain adapté à un nouvel état pathologique.

L'observance médicamenteuse peut se définir comme la différence entre le nombre de prises de médicaments réellement effectuées et le nombre de prises prescrites sur une période donnée. On pourra donc définir un taux d'observance. Dans la majorité des cas, on considérera un patient comme observant s'il prend en moyenne plus de 80 % de ses médicaments. Mais il existe des degrés divers de non d'observance. Celle-ci peut concerner certains médicaments ou l'ensemble du traitement. Certains patients pourront en modifier les doses, le moment des prises. D'autres pourront suivre leur traitement par périodes entrecoupées de vacances thérapeutiques<sup>(61)</sup>. Ainsi être observant pourrait se définir comme prendre les bons médicaments, à la bonne dose, au bon moment, de la bonne manière, sans interrompre le traitement.

Mais parler uniquement d'observance ne suffit pas à comprendre les comportements de santé d'un individu, car cette notion garde une connotation de soumission du patient envers son médecin : le médecin ordonne, le patient obéit. Or ce serait oublier la subjectivité du patient vis-à-vis de sa pathologie et de sa thérapeutique.<sup>(62)</sup>

Ainsi le terme d'observance est intimement lié à la notion d'adhésion thérapeutique, concept qui met en évidence que l'observance est un phénomène dynamique, qui n'est pas stable dans le temps, et qui est soumis à de nombreux cofacteurs cognitifs, sociaux, comportementaux, émotionnels et de contexte.

L'adhésion thérapeutique renvoie à des notions de volonté et de motivation d'un individu à se soigner. Elle fait référence au degré d'acceptation et d'appropriation du malade vis-à-vis de ses thérapeutiques<sup>(60)</sup>. Le patient devient acteur et décideur de sa prise en charge. Il ne doit pas uniquement s'y « soumettre » mais y « adhérer ». Or ce qui détermine la motivation ce n'est pas la raison mais le rapport entre contraintes et bénéfices, ou encore entre plaisir et déplaisir<sup>(62)</sup>.

De ce fait, on peut aisément imaginer qu'un patient aura tendance à être observant à une thérapeutique qui permet de diminuer ou de faire disparaître les symptômes gênants ou douloureux. Mais que devient l'observance si l'efficacité n'est pas totale, que les symptômes persistent ou réapparaissent ? Qu'en est-il lorsque la maladie est asymptomatique ? Le sujet doit adopter de nouveaux comportements pas forcément agréables pour prévenir les symptômes ou des événements potentiels à venir. Comme l'observance, l'adhésion thérapeutique est soumise à des fluctuations dans le temps en fonction de facteurs psychosociaux et motivationnels.

Ainsi pour appréhender les comportements de santé d'un individu, il s'avèrera nécessaire de combiner ces deux dimensions (observance, adhésion), car elles sont indissociables l'une de l'autre. L'adhésion peut être prédictrice mais également résultat de l'observance.

Ainsi si l'observance est la partie comportementale, visible, objectivable et mesurable d'une pratique de soins qui consiste à suivre la thérapeutique prescrite, l'adhésion quant à elle fait référence à des processus intrinsèques tels que des attitudes ou la motivation d'un patient à prendre en charge sa maladie. C'est la partie la moins mesurable, qui s'intéresse au point de vue du patient et à sa coopération active si importante dans les maladies chroniques.<sup>(60)</sup>

Il est impossible de prescrire ou de dispenser un changement de comportement ou de la motivation. Mais tout soignant peut y aider. Il en découle le concept d'alliance thérapeutique<sup>(62)</sup>. Même si les directives nationales et internationales présentent des recommandations de prise en charge optimale, le professionnel de santé construit avec son

patient un projet thérapeutique en prenant en compte ses croyances, ses représentations, ses difficultés et ses attentes. Le patient est donc partie prenante de son traitement. Il y a création d'une entente entre les deux parties.

## **2 ) Quels sont les enjeux de l'observance ?**

L'observance constitue un enjeu majeur en termes de santé publique puisqu'elle permet de réduire les facteurs de morbidité et de mortalité d'une maladie. En effet, elle est indispensable pour obtenir l'efficacité thérapeutique maximale et permet une limitation des risques de complications, d'iatrogénie, et d'interactions médicamenteuses. En termes d'économie de santé, elle représente une bonne gestion des coûts<sup>(63)</sup>.

Mais pour comprendre pleinement les enjeux de l'observance, il faut introduire la notion de temps. En effet à court terme, la non d'observance peut présenter des bénéfices pour les patients avec une diminution des contraintes (prises de médicaments, rendez-vous médicaux, analyses, changements d'alimentation, arrêt du tabac...) mais également une réduction des coûts liés aux contraintes (transports, avance de frais médicaux, participation forfaitaire aux dépenses de santé, franchise médicale...). Elle peut également être la réponse à l'apparition d'effets secondaires, alors qu'auparavant il n'y avait aucun symptôme.

Mais à long terme, la non d'observance présente les conséquences négatives à la fois au niveau médical mais également en termes de dépenses de santé<sup>(64-66)</sup>. Ainsi sur le plan médical, à plus ou moins long terme, on voit apparaître une augmentation de la morbi-mortalité liée à la maladie, avec l'apparition ou l'augmentation de symptômes, de résistances, d'échappements thérapeutiques, de rechutes ou encore de complications. Du point de vue économique, elle entraîne des dépenses de santé supplémentaires qui pourraient être évitées. Ces coûts sont liés au traitement (augmentation des posologies, augmentation du nombre de médicaments, suivis biologiques...), ils sont également liés aux complications de la maladie (examens complémentaires, interventions chirurgicales, hospitalisations...). Il ne faut pas oublier que ces complications peuvent avoir des

répercussions sur la vie professionnelle du patient occasionnant des dépenses indirectes (arrêts de travail, maladie...).

On comprend donc que l'observance ne constitue pas seulement un enjeu majeur de santé publique, mais dans un contexte d'économie de santé, elle constitue un enjeu majeur de réduction des dépenses.

Toute la problématique va être alors de la mesurer, de l'évaluer, mais aussi de comprendre l'origine des défauts d'observance afin de l'améliorer.

### **3 ) Évaluation de l'observance :**

Comme nous l'avons définie, l'observance est la partie mesurable et objectivable d'une pratique de soins. Mais quelles sont les méthodes qui permettent de connaître « la vérité »?

La méthode « policière » encore trop souvent appliquée, transforme l'entretien en interrogatoire, et soignant et patient en gendarme et suspect<sup>(67)</sup>. Cette méthode n'a démontré aucune efficacité, notamment car elle fragilise la relation thérapeutique en oubliant la nécessité d'une relation de confiance entre les deux parties.

L'évaluation de l'observance fait partie intégrante de la construction d'une alliance thérapeutique, il est du rôle du soignant de faire comprendre les enjeux de cette évaluation. L'absence de tout jugement du soignant est indispensable au bon déroulement de cette démarche.

Il existe plusieurs méthodes afin de mesurer l'observance : directes, et indirectes. Les méthodes directes se basent sur des critères médicaux objectifs, alors que les méthodes indirectes, elles, se basent sur la réalisation d'entretiens semi directifs, de techniques de comptage de comprimé ou encore sur le taux de renouvellement des ordonnances<sup>(68)</sup>. Les avantages et inconvénients des différentes méthodes recensées à ce jour sont résumés dans le tableau XII.

Aucune de ces méthodes ne représente à elle seule une mesure fiable, reproductible et spécifique de l'observance. Elles sont encore difficiles à intégrer dans une pratique médicale courante. Mais de manière générale, l'association d'une méthode directe et d'une méthode indirecte permet d'obtenir une estimation assez représentative de la situation.

**Tableau XII : avantages et inconvénients des méthodes d'évaluation de l'observance (d'après<sup>(69)</sup>)**

Méthodes	Avantages	Limites
<i>Directes</i>		
Dosages plasmatiques des médicaments et/ou de métabolites	- Méthode objective	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas possible pour tous les médicaments</li> <li>- Nécessité de standardisation des méthodes</li> <li>- Possibilité de variations intra et interindividuelles du métabolisme des médicaments ⇒ difficultés d'interprétation des résultats</li> <li>- Délai nécessaire (réalisation du prélèvement et délai de résultat)</li> <li>- Coût important</li> <li>- Reflet en général d'une observance à court terme</li> <li>- Effet « inducteur de prise » comme prise la veille par exemple si le patient connaît le but du dosage</li> </ul>
Dosages urinaires des médicaments et/ou de métabolites	- Méthode objective	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas possible pour tous les médicaments</li> <li>- Nécessité de disponibilité d'informations concernant la pharmacocinétique (absorption, excrétion)</li> <li>- Temps de collecte important (recueil des urines sur 24h par exemple)</li> <li>- Coût important</li> </ul>
Marqueurs cliniques et/ou biologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesure précise si efficacité corrélée avec l'observance</li> <li>- Mesure objective et techniques de mesures utilisées validées</li> </ul>	- A croiser avec d'autres mesures d'observance comme par exemple les données des registres des pharmacies
Observation directe de la prise des médicaments par un tiers	- Méthode sensible, spécifique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disponibilité demandée</li> <li>- Non réalisable 24 heures sur 24</li> </ul>

Méthodes	Avantages	Limites
<i>Indirectes</i>		
Décompte des comprimés	- Reflet uniquement d'une consommation globale	- Le patient ne doit pas oublier de ramener ses boîtes de comprimés - Sous réserve de non falsification par le patient - Ne garantit pas que les comprimés manquants ont été pris - Ne reflète pas les variations de prises journalières
Registres manuel ou électronique des renouvellements d'ordonnances à la pharmacie	- Permet de calculer un ratio (Medication Possession Ratio, MPR) simple, précis = nombre de jours de traitement délivrés par le pharmacien pendant une période donnée (le plus souvent un an) divisé par le nombre total de jours dans cette période (365 jours) - Non-observance = Pourcentage de jours où le patient a manqué de médicaments > 20%	- Ne garantit pas que les comprimés achetés ont été consommés - Ne reflète pas les variations de prises journalière
Systèmes électroniques (blister, flacon, pilulier type MEMS)	- Evaluation du nombre et des horaires de prises - Reflet des variations de prises journalières - Effet « impliquant »	- Mesure l'ouverture du dispositif mais ne garantit pas que les comprimés manquants ont été réellement consommés - Risque d'augmenter le sentiment de contrôle, de surveillance chez les patients (possibilité d'augmentation de l'anxiété, des plaintes somatiques) - Coût élevé
Entretien avec la famille	- Assez fiable si le membre de la famille est impliqué dans le traitement du patient	- Risque de sur ou sous-estimation si le but de l'entretien n'a pas été explicité à la famille
Auto-questionnaires (Morisky , SOLT et SOMT adaptés de Morisky dans le VIH , Girerd ), carnets dédiés au relevé des prises de médicaments	- Aussi fiables que le décompte des comprimés si relation de soins entre le patient et le soignant définie - Faible coût - Facilité de mise en place - Différentes dimensions de l'observance explorées	- Pas de questionnaire validé pour tous types de maladie chronique - Impact des facteurs lié à la mémoire du patient (oublis), à un sentiment de désirabilité sociale (désir de donner la bonne réponse), d'où risque de surestimation (omissions, mensonges) si pas de relation de confiance entre le patient et le soignant - Importance de la formulation des questions
Avis des soignants	- Dépend de la qualité de la relation patient-soignant	- Peu précis, peu reproductible : sur ou sous-estimation en fonction des soignants



#### 4) Les cofacteurs d'observance<sup>(70)</sup> :

Il existe un très grand nombre de cofacteurs d'observance dont la présence ou l'absence va influencer sur les capacités du sujet à suivre les recommandations thérapeutiques. Les études qui tentent de les évaluer ne manquent pas. Elles en concluent qu'ils ont tous de l'importance mais qu'aucun d'entre eux n'est indispensable. Ils interagissent les uns avec les autres, leur association ainsi que leur pondération sont propres à chaque individu et peuvent varier au fil du temps.

Ainsi on a pu les classer en quatre grandes catégories : les facteurs cognitifs, les facteurs sociaux, les facteurs comportementaux et les facteurs émotionnels.

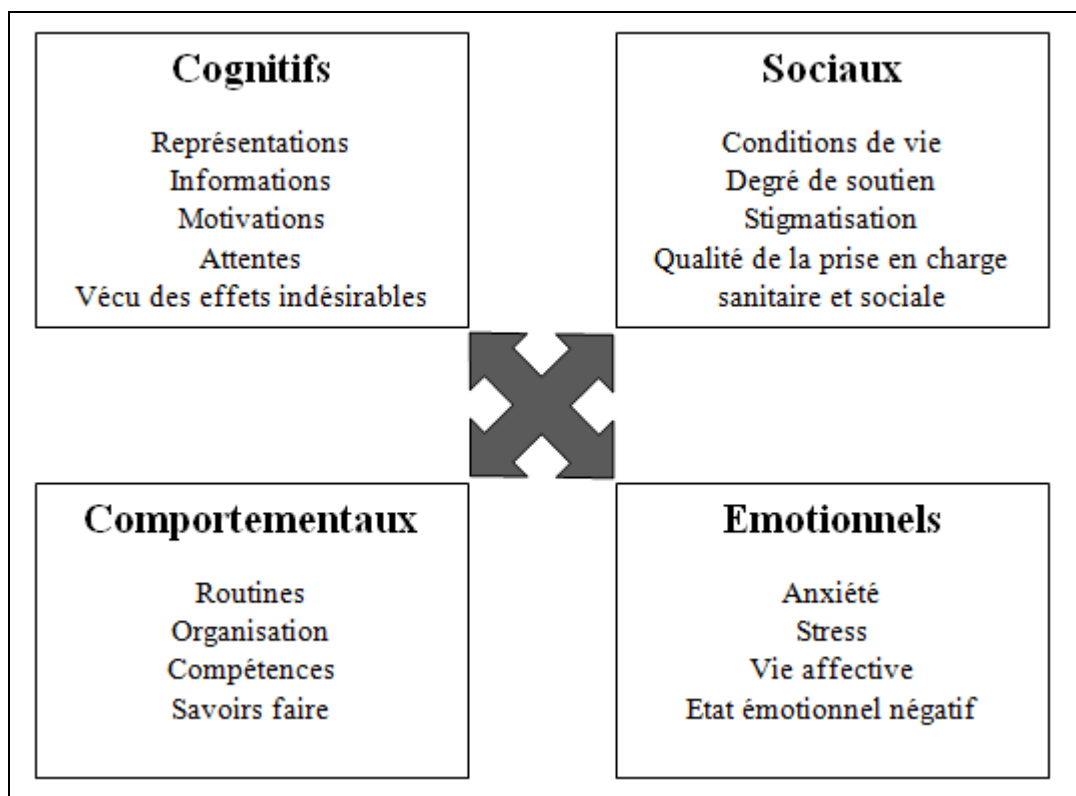


Figure 12: les cofacteurs d'observance (d'après<sup>(70)</sup>)

#### 4. 1 ) Les facteurs cognitifs :

On peut résumer ces facteurs par la question suivante : « qu'est-ce que le patient sait et croit savoir ? ».

Ainsi le niveau d'information du patient, c'est-à-dire ses connaissances sur la maladie, les symptômes, les complications et les risques associés, de même que ses connaissances sur les traitements, leur nombre, leur action, leur posologie vont influencer l'observance. Ces connaissances proviennent de différentes sources comme médecin généraliste, spécialiste, pharmacien, spots publicitaires, plaquettes d'informations, sites internet mais également famille, amis, collègues Cette multiplicité de l'information tend à déboucher sur des connaissances parfois erronées.

Les représentations d'un sujet sont « le filtre » qui permet de décoder la réalité, de donner un sens à une situation. Ainsi les représentations de la maladie, des médicaments ainsi que la perception des risques peuvent aller à l'encontre des connaissances. Pour certains, l'image du médicament est attachée à l'idée de la guérison, alors que pour d'autres, elle est associée à l'idée du risque, notamment le risque d'effets indésirables. Les représentations sont influencées par l'appartenance sociale, culturelle, et les propres expériences antérieures. Pour exemple, dans certaines cultures, la maigreur sera signe de bonne santé alors que dans d'autres l'embonpoint sera signe de force et de richesse.

On parle souvent des croyances relatives à la santé. Le modèle « Health Belief Model » s'appuie sur le principe que l'observance et l'adhésion d'un patient à une prise en charge dépendent essentiellement de sa perception individuelle de la maladie et de la thérapeutique préconisée. Ainsi sa perception de la gravité de son état et du risque potentiel lié à la maladie, mais également son sentiment à l'égard des bénéfices (régression de symptômes, amélioration de la qualité de vie, guérison ...) et son vécu à l'égard des obstacles perçus (effets indésirables, contraintes, coûts réels et psychologiques ...) influenceront son attitude face à cette prise en charge.<sup>(71)</sup>

Les attentes de cette prise en charge, mais aussi les motivations, c'est-à-dire les raisons qui vont pousser le sujet à appliquer les recommandations thérapeutiques sont importantes.

## **4. 2 ) Les facteurs sociaux :**

On peut résumer ces facteurs en posant la question suivante : « comment le patient vit-il ? ».

Les conditions de vie du sujet, ses ressources matérielles, son environnement ainsi que les coûts liés à la prise en charge auront un impact sur l'adhésion. L'environnement social dans lequel évolue le patient, sa famille, ses amis, les soignants et sa perception de soutien et de support qu'il en retire influenceront également les motivations de celui-ci à se soigner. La relation avec les soignants, de même que leur disponibilité et l'accessibilité aux soins auront leur importance.

## **4. 3 ) Les facteurs comportementaux :**

Ceux-ci peuvent être résumés par la question : « comment le patient fait-il ? ».

La prise de médicaments mais également le suivi de règles hygiéno-diététiques sont associés à un certain nombre de routines qui peuvent être mises à mal en cas de changement de rythme de vie. Ainsi week-end, vacances, voyages professionnels mais également soirées, fêtes ou repas conviviaux sont autant de contextes propices à des défauts d'observance.

La complexité du traitement, le nombre de médicaments, le nombre de prises, leur répartition ainsi que les contraintes liées à leur administration (horaires, alimentation, stockage, modalités d'administration...) auront tendance à diminuer l'observance. Par exemple, la prise de médicament le midi lorsque le repas n'est pas pris au domicile est souvent source d'oubli<sup>(72)</sup>. De même, un nombre important de médicaments ou de prises journalières a un impact négatif sur l'observance<sup>(73)</sup>. La nécessité de couper les comprimés (notamment dans les populations âgées) ou d'adapter les doses (anticoagulants, insuline, hypoglycémiant, médicaments inhalés...) en fonction de résultats biologiques ou d'évènements aura également tendance à rendre l'observance plus difficile. Mais les connaissances dans le savoir-faire en cas d'oubli, de retard de prise ou de vomissements amélioreront quant à elles cette observance.

#### **4.4) Les facteurs émotionnels :**

Ils permettent de répondre à la question : « comment se sent-il ? ».

Ainsi la vie affective, amoureuse, sexuelle mais aussi les états dépressifs, de stress, d'anxiété et de fatigue peuvent avoir des répercussions sur l'adhésion des patients, tout comme les peurs, les craintes ou un sentiment de honte ou de culpabilité vis-à-vis de la maladie. A contrario, certains patients pourront exister grâce et au travers de leur maladie, dont ils deviennent l'expert, facilitant ainsi leur adhésion à la prise en charge. La personnalité même du sujet aura son importance comme son estime de soi, son sentiment d'efficacité personnelle ou encore sa façon d'aborder l'adversité.

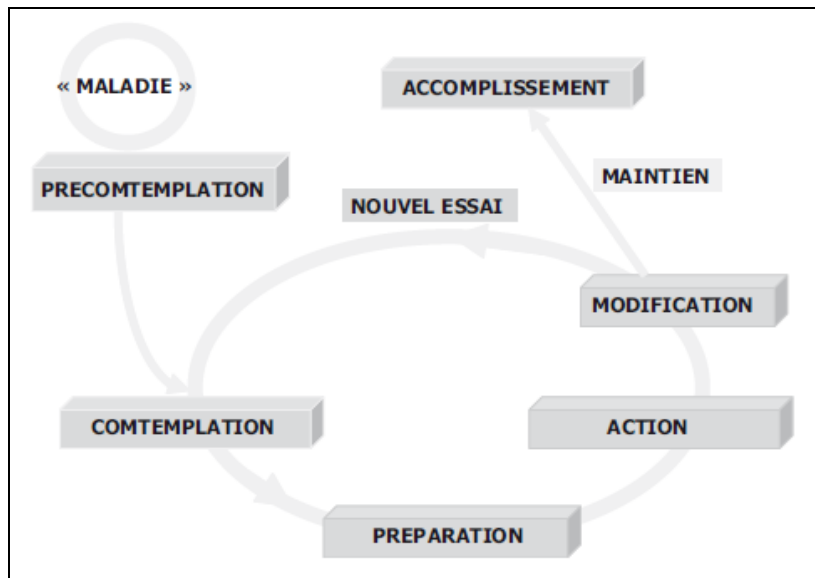
Ainsi lorsqu'on aborde la question de l'observance, il faut prendre en compte ces quatre types de cofacteurs ainsi que leur interaction. Une intervention sur l'un d'entre eux peut avoir des répercussions sur les autres. Par exemple si on modifie les connaissances du patient, cela aura un impact sur ses représentations ce qui pourra aboutir à des changements de comportement. De même si l'on redonne au sujet un sentiment de maîtrise sur les événements qui l'entourent, on agit sur son estime de soi ce qui pourra réduire en partie ses états émotionnels négatifs.

#### **5) La relation thérapeutique :**

Le facteur prédominant de l'observance et de l'adhésion thérapeutique est la relation patient-soignant. Ainsi la « qualité de cette relation » entre en jeu dans l'acceptation de la maladie et de sa prise en charge<sup>(74)</sup>. Elle émane d'un acte de communication entre le patient et le soignant dont le but final est la mise en œuvre et le maintien d'un changement de comportement du patient, en d'autres termes atteindre et maintenir un haut degré d'observance. Elle doit s'appuyer sur un processus collaboratif permettant au patient de trouver en lui les raisons du changement, c'est-à-dire sa motivation. Car ce sont les motivations intrinsèques du sujet qui vont permettre d'initier le changement.

L'apparition d'une maladie et sa prise en charge impliquent nécessairement des changements de comportement du patient (traitements médicamenteux, équilibre

alimentaire, arrêt du tabac, analyses biologiques...). Le modèle transthéorique du changement élaboré par Prochaska et Di Clemente schématise le changement comme un processus comportant différentes étapes et non comme un événement unique<sup>(75)</sup>.



**Figure 13 : cercle de Prochaska (d'après<sup>(75)</sup>)**

L'état de pré-contemplation correspond un état où le patient n'a pas encore pris conscience du problème. Il n'a pas l'intention de modifier son comportement soit par manque d'information, soit à cause de représentations erronées ou encore par déni. Le rôle du soignant est d'aider le patient à entrer dans ce cercle. Le stade de contemplation correspond à un stade d'ambivalence. Il y a une prise de conscience. Vient le moment de la préparation ou de la prise de décision du changement, avec une notion d'engagement. Puis le stade d'action durant lequel le patient change son comportement. Ce processus dynamique est soumis à de nombreux cofacteurs qui impliquent nécessairement le risque de rechute.

Il ne faut pas avoir ce processus comme un cercle, mais de préférence comme une spirale vertueuse. Même si le patient rechute (écarts alimentaires, reprise du tabac, vacances thérapeutiques...), à partir du moment où il a commencé à initier le changement, il ne repassera jamais deux fois au même endroit car il aura appris de ses erreurs et progressera, surtout s'il est accompagné dans ce parcours<sup>(74)</sup>.

L'étape la plus difficile est le passage de la pré-contemplation à la contemplation car elle nécessite une prise de conscience du patient sur l'existence d'un « moi rationnel » et d'un

« moi émotionnel ». En réalité la relation thérapeutique est une relation triangulaire où le soignant n'intervient qu'en tant qu'intermédiaire ou médiateur entre la partie émotionnelle et la partie rationnelle du patient<sup>(62)</sup>. C'est l'existence de ces deux parties qui fait naître l'ambivalence du patient. En chacun de nous il y a une partie rationnelle qui veut aller mieux et une partie émotionnelle qui veut « profiter de la vie », ne pas subir de contraintes. C'est l'ambivalence qui va être le principal frein au changement.

Le soignant doit adapter son intervention entre suivre et diriger. Il va guider, accompagner son patient dans l'exploration et la résolution de ses ambivalences et donc la résolution du conflit entre « moi émotionnel » et « moi rationnel ». C'est cette démarche qui permet d'identifier les raisons qui sont susceptibles de mener au changement<sup>(76)</sup>.

Les techniques de persuasion, de chantage, de menaces liées à la maladie et à ses complications semblent n'avoir aucun effet et devraient être abandonnées pour des outils plus efficaces comme l'empathie, l'écoute, l'émotion et la création du « désir d'un autrement »<sup>(77)</sup>. Il faudrait que le soignant ait une attitude positive, en restant en contact avec son patient, en l'encourageant, en valorisant la prise de décision, en mettant en évidence les avancées.

Mais le rôle du soignant intervient à chaque stade du cheminement du patient, il doit donc également prévenir le risque de rechute ou de rupture d'observance. Il faudra alors qu'il puisse aider le patient à identifier et à anticiper sans culpabilité les situations à risque de ruptures qui surviendront nécessairement au cours de sa prise en charge.<sup>(78)</sup>

Même si le patient est dans l'immédiateté, la maladie, elle, est chronique. Cette chronicité va permettre de respecter le rythme du patient dans son cheminement. Mais cette elle impose également une double contrainte : d'une part elle le dépossède de son temps et de son identité mais d'autre part elle l'oblige à réapprendre à vivre dans un nouveau contexte.

Dans la relation thérapeutique le soignant devrait respecter certaines règles fondamentales afin de minimiser les résistances du patient <sup>(61,76,78)</sup> :

- La demande doit venir du patient.
- Etre à l'écoute du patient, car ses objectifs ne sont pas nécessairement les mêmes que ceux du soignant.
- Eviter la confrontation.

- Adapter sa démarche au cheminement du patient.
- Renforcer son sentiment de liberté de choix, il faut en permanence lui redonner la main.
- Effacer ou tout du moins prendre en compte ses propres représentations de soignant.

Pour Miller et Rollnick dans cette relation : « on guide plus qu'on ne dirige, on danse plus qu'on ne lutte, on écoute plus qu'on ne parle »<sup>(76)</sup>.

Mais cette vision de la relation thérapeutique tarde à être appliquée car elle entraîne une déconstruction totale du concept de soignant et de patient<sup>(78)</sup>. Ainsi le soignant n'a plus le pouvoir de prendre en charge le patient, mais il devient accompagnateur de celui-ci dans sa démarche de prise en charge. Le patient, quant à lui n'est plus un individu passif, mais il a une responsabilité dans son cheminement, dans sa maladie. Or toute la difficulté réside dans le fait que les soignants sont formés à prendre en charge le patient et non à l'accompagner. Cependant l'art de l'accompagnement thérapeutique, ce n'est pas « désirer » à la place de son patient. Ainsi prendre en compte les ambivalences du patient, c'est accepter qu'il puisse décider de ne pas aller bien, donc qu'il ne mette pas en place une conduite raisonnable pour améliorer son état de santé.

Dans cette relation, la communication joue un rôle fondamental. Or trop souvent on observe des professionnels de santé (médecins, pharmaciens et autres soignants) se « cacher » derrière leur écran d'ordinateur ou leurs boîtes de médicaments. Pas facile alors de communiquer. Mais il est difficile de blâmer des professionnels de santé sur leurs défauts de communication alors qu'ils n'y ont pas été formés<sup>(79)</sup>. En effet il n'existe pas de gène de la communication. On ne naît pas « bon » ou « mauvais » communicant. La communication s'enseigne, s'apprend, on s'y forme. Pourtant, lorsque l'on regarde les cursus de l'ensemble des soignants on ne retrouve guère de formation à la communication. La forme même des enseignements supprime tout mécanisme de communication et d'interactions avec d'autres individus en abandonnant progressivement les cours magistraux pour des cours sur ordinateur. La formation des soignants délaisse l'aspect relationnel de ces professions au profit de l'aspect scientifique.

Les études ont montré que dans les situations où le comportement d'un sujet est un élément déterminant du pronostic, comme dans les traitements de maladies chroniques ou la gestion

de facteurs de risque (HTA, dyslipidémies, DT2, obésité, sédentarité) l'approche motivationnelle augmente l'efficacité du conseil thérapeutique<sup>(80)</sup>. Dans ce contexte, des techniques comme l'intervention brève, ou l'entretien motivationnel, qui sont des techniques facilement applicables à la pratique courante, se sont développées.

On peut illustrer la relation thérapeutique comme une conduite accompagnée. Le patient (le conducteur), après un certain temps d'apprentissage, tient les commandes du véhicule afin d'atteindre la destination qu'il a choisie. Le soignant (accompagnateur) quant à lui n'a pas accès aux commandes, mais il peut aider, guider le patient grâce à ses connaissances (code de la route, fonctionnement du véhicule...) et son expérience (itinéraire le plus court, à moindre risques d'accident, de bouchons...) pour atteindre la destination. Conducteur et accompagnateur vont devoir parcourir un certain nombre de kilomètres ensemble, parcours jalonné d'obstacles, de difficultés à résoudre, dont le but est d'amener le conducteur à l'autonomie. Toutes les personnes qui ont fait l'expérience de la conduite accompagnée (conducteur et accompagnateur) pourront attester de la nécessité de la mise en place d'une relation de confiance. Il en va de même de la relation thérapeutique.

## **6) Contexte des dyslipidémies :**

La prise en charge des dyslipidémies présente trois caractéristiques défavorables à l'observance. Premièrement c'est une prise en charge à visée préventive. Deuxièmement les patients sont généralement asymptomatiques. Et enfin comme toutes les maladies chroniques, elle nécessite une prise en charge au long cours.

Il est difficile de fournir des données chiffrées sur les taux d'observance aux règles hygiéno-diététiques et aux traitements médicamenteux des patients dyslipidémiques car ils sont différents d'une publication à l'autre. Ces différences proviennent des méthodes d'évaluation qui diffèrent d'une étude à l'autre, de la définition de l'observance sur laquelle s'appuie l'étude ainsi que de la population étudiée (prévention primaire, secondaire, tertiaire, haut risque cardio-vasculaire...). L'un des constats commun à toutes les études est que d'une manière générale elle décroît avec le temps. De plus on remarque qu'elle est meilleure chez les patients qui ont présenté un événement cardio-vasculaire comparé à celle des patients en prévention primaire<sup>(81)</sup>.



Si l'ensemble des cofacteurs vus précédemment joue un rôle dans cette observance, on peut citer quelques spécificités liées aux dyslipidémies. D'une manière générale, les patients dyslipidémiques semblent avoir de bonnes connaissances en ce qui concerne les risques cardio-vasculaire liés à ces pathologies ainsi que sur les aliments à éviter<sup>(82)</sup>. Les difficultés apparaissent lorsqu'ils tentent de définir le cholestérol, les dyslipidémies ou encore lorsqu'ils tentent de donner la liste des aliments à favoriser. Il faut nuancer ces données par le fait que les patients suivis par un spécialiste semblent avoir de meilleures connaissances que ceux suivi par un médecin généraliste.

La première difficulté provient du caractère invisible de cette pathologie car elle est très fréquemment asymptomatique. Or la perception de la gravité de l'état influence l'observance. Si la dyslipidémie est associée à un antécédent cardio-vasculaire personnel ou familial, ou d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire, la perception du risque est améliorée<sup>(83)</sup>. Mais d'autant plus en prévention primaire, la fréquence de cette pathologie tend à la banaliser et donc à en banaliser les risques associés.

L'opinion sur la durée de la pathologie et donc du traitement joue également un rôle important dans la persévérance du sujet à se traiter<sup>(81)</sup>. En effet une étude de prévention primaire dévoile que 30 % des arrêts de traitement proviennent du retour à la normale du taux de cholestérol<sup>(84)</sup>. Ainsi une meilleure appréhension du caractère chronique de la maladie améliorerait l'observance au traitement hypolipémiant. Mais la conviction quant à l'utilité et l'efficacité de celui-ci reste fondamentale. Ainsi une étude australienne révèle que 32 % des arrêts de traitement sont liés à l'absence de telles convictions<sup>(85)</sup>.

La difficulté du suivi des régimes alimentaires a plusieurs origines<sup>(82)</sup> :

- La multiplicité des informations, recommandations et discours semble déboucher sur une « cacophonie nutritionnelle ». Le patient se retrouve perdu face à un phénomène de surinformation. De plus ces informations se dressent souvent sous la forme de listes d'interdits. Or de ce fait on coupe l'imaginaire du sujet sur ce qu'il peut faire.
- L'alimentation est impliquée dans des mécanismes sociaux et participe à la construction identitaire d'un individu. On peut parler de « modèle alimentaire ». Elle permet de revendiquer son appartenance à un terroir, à une région, à une culture. Ainsi selon les cultures, les aliments mais également les modes de cuisson

sont différents. Pour exemple, certaines cultures privilégieront le mode de cuisson à la vapeur alors que d'autres privilégient la friture.

- De même l'alimentation s'inscrit dans un contexte social. Elle est souvent synonyme de convivialité, elle permet parfois la création de liens sociaux, que ce soit à la maison en famille, lors de repas festif entre amis, ou encore sur le lieu de travail avec des collègues. Le contexte familial peut poser des difficultés car faut-il préparer un repas unique adapté au malade et proposé à tous ou deux repas séparés ? Cependant c'est le repas festif qui semble poser le plus de problèmes d'une part à cause du type d'aliments qui y est proposé, d'autre part à cause de la peur de se faire remarquer ou de gêner les hôtes. Cette problématique là se retrouve également dans le sevrage tabagique.
- La situation économique peut également être un frein au suivi des recommandations diététiques car il existe une relation inversement proportionnelle entre le prix des aliments et l'index glycémique de ceux-ci. Ainsi les aliments recommandés sont fréquemment plus chers que ceux à éviter.

Si l'initiation d'un traitement hypolipémiant est associée à une diminution du risque d'accident cardio-vasculaire, la mauvaise observance ou l'arrêt total du traitement sont quant à eux associés à une augmentation significative de ce risque, aussi bien en prévention primaire que secondaire<sup>(86)</sup>.

## **7 ) L'éducation thérapeutique du patient : un outil d'avenir**

Les outils d'amélioration de l'observance et de l'adhésion thérapeutique ne doivent pas être aveuglément généralisés. En effet il existe autant de profil d'observance et d'adhésion qu'il y a de patients.

C'est dans cette optique que depuis une vingtaine d'années se développe l'éducation thérapeutique du patient (ETP)<sup>(74)</sup>. Elle s'appuie sur le postulat suivant : l'acquisition par le malade de connaissances et de compétences relatives à sa maladie et à son traitement a un

impact positif sur l'évolution de sa maladie et sur sa qualité de vie. En définitive la démarche de l'ETP vise à permettre cette acquisition par le patient et son entourage par le biais d'une démarche éducative.

C'est en 1998 que l'OMS en donnera la définition fondatrice<sup>(87)</sup> : « Elle vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. »

Si elle a longtemps été pratiquée de manière hétérogène, informelle et non coordonnée sous l'impulsion de soignants convaincus de son intérêt, elle fait désormais parti du droit français et devient une priorité en termes de santé publique. Ainsi la promulgation de la loi HPST le 21 juillet 2009<sup>(88)</sup> et la parution de ses deux décrets<sup>(89,90)</sup> et de son arrêté<sup>(91)</sup> d'application en août 2010 permettent d'en définir les contours juridiques, organisationnels ainsi que le contenu. La problématique de l'engagement d'un patient dans sa prise en charge est multifactorielle, elle implique donc nécessairement une approche transversale multiprofessionnelle et interdisciplinaire coordonnée faisant intervenir l'ensemble des professionnels concernés par cette prise en charge (médecins, pharmaciens, infirmiers, diététiciens, kinésithérapeutes, éducateurs sportif, associations de patients...).

Elle a pour but de donner au patient tous les outils nécessaires pour qu'il puisse retrouver son autonomie afin de vivre de manière optimale dans un nouveau contexte qu'est sa maladie. Le patient est invité à devenir un acteur éclairé de sa santé, afin d'éviter l'aggravation ou la survenue de complications et d'améliorer sa qualité de vie notamment par<sup>(92)</sup>:

- L'acquisition de compétences d'autosoins afin qu'il puisse comprendre sa maladie, s'expliquer sur sa physiopathologie, les risques associés ainsi que les traitements. Qu'il apprenne à en repérer les symptômes ou les situations à risque. Qu'il assimile

les gestes de soins (autosurveillance, pansements, modalités de reconstitution ou d'administration de médicaments...) qui lui permettent de ne plus être en permanence sous la tutelle d'un soignant. Mais également qu'il acquiert des compétences qui lui permettent de résoudre des problèmes du quotidien, de s'adapter à des contextes particuliers (voyages, vacances, avions...) et d'aménager un mode de vie le plus favorable possible pour sa santé.

- L'acquisition de compétences d'adaptation afin qu'il puisse être capable de se prendre en charge notamment en l'aidant à avoir confiance en lui, en ses capacités, à se fixer des objectifs, à faire des choix pour lui, pour son bien-être en lui conférant un soutien psychosocial.

L'ETP doit être centrée sur le patient en fonction de ses besoins et ses attentes, adaptée à sa vie quotidienne et faisant parti intégrante de la prise en charge. Issue d'un processus collaboratif, elle doit impliquer au maximum l'entourage du patient<sup>(93)</sup>.

Elle devrait être proposée à tout patient présentant une maladie chronique dès son diagnostic (éducation initiale) ou à n'importe quel moment de sa prise en charge (éducation de renforcement ou éducation de reprise).<sup>(94)</sup>

Cette démarche se déroule en plusieurs étapes<sup>(95)</sup> (cf. figure 14), dont la première permet en collaboration avec le patient de faire un diagnostic éducatif qui a pour but d'identifier les besoins du patient mais aussi ses attentes. Il permettra également de mettre en évidence ses ressources personnelles, sociales et environnementales qui sont autant de facteurs facilitant ou limitant du processus d'acquisition. Ce diagnostic servira de base pour définir avec le patient un programme personnalisé dans lequel il faudra négocier les priorités d'apprentissage. En éducation thérapeutique on fait du « sur mesure ». Ce programme aussi individualisé soit-il devra s'appuyer sur un programme d'ETP structuré<sup>(96)</sup>. Il faut ensuite planifier et mettre en œuvre ces séances d'éducation en sélectionnant au préalable leur contenu. Elles peuvent être individuelles ou collectives en utilisant des tables rondes, des études de cas, des ateliers de simulation de gestes, des jeux de rôle ou encore des mises en situation. L'acquisition étant un processus dynamique, il faudra en permanence évaluer les acquis afin de mettre en valeur les transformations et de redéfinir de nouveaux objectifs.

Mais le processus d'acquisition ou d'apprentissage ne se résume pas à un simple processus de transmission de savoir<sup>(74)</sup>. Il nécessite une compréhension et une appropriation de ce savoir grâce à une activité d'élaboration où l'on confronte une information nouvelle à des connaissances antérieures. Le modèle allostérique de Giordan le définit comme un processus progressif de construction et de déconstruction simultanées<sup>(97)</sup>. Grâce à de nouvelles compétences on construit de nouvelles croyances en déconstruisant les anciennes. Il s'agit d'un processus polyfactoriel qui doit se dérouler dans un environnement didactique permettant de faire naître chez l'apprenant le désir d'apprendre mais également de lui procurer une fois ce savoir élaboré des situations où il pourra le mobiliser.

Il est donc indispensable que l'ETP soit réalisée par des professionnels formés qui doivent acquérir des compétences<sup>(98)</sup> :

- Relationnelles : en utilisant l'empathie, l'écoute active, l'entretien motivationnel afin d'accompagner, soutenir et encourager le patient et son entourage dans sa démarche.
- Pédagogiques et d'animation : afin de connaître et d'utiliser les techniques et les outils qui permettront de faciliter le processus d'apprentissage.
- Méthodologiques et organisationnelles : afin d'offrir une démarche planifiée et coordonnée entre différents professionnels.
- Biomédicales et de soins : qui sont les connaissances indispensables en termes de pathologie et de thérapeutique pour pouvoir élaborer un programme d'ETP adapté. Mais elles concernent également les capacités à reconnaître des situations psychologiques et sociales qui nécessiteront des actions spécifiques.

Or dans le contexte actuel hormis quelques exceptions (formation des infirmières, enseignement dans certaines facultés de pharmacie) la formation initiale des professionnels de santé n'intègre pas la thématique de l'ETP<sup>(99)</sup>. Elle pourrait permettre de sensibiliser chaque soignant à ses démarches et lui permettre d'adopter une posture éducative. Mais cette formation peut également se faire de manière continue par le biais de formations courtes, de diplômes universitaires ou encore de masters.

Ainsi l'ETP semble être un outil adapté à l'accompagnement des patients atteints de maladies chroniques afin d'améliorer leur adhésion à la prise en charge en les plaçant au centre de ce processus.

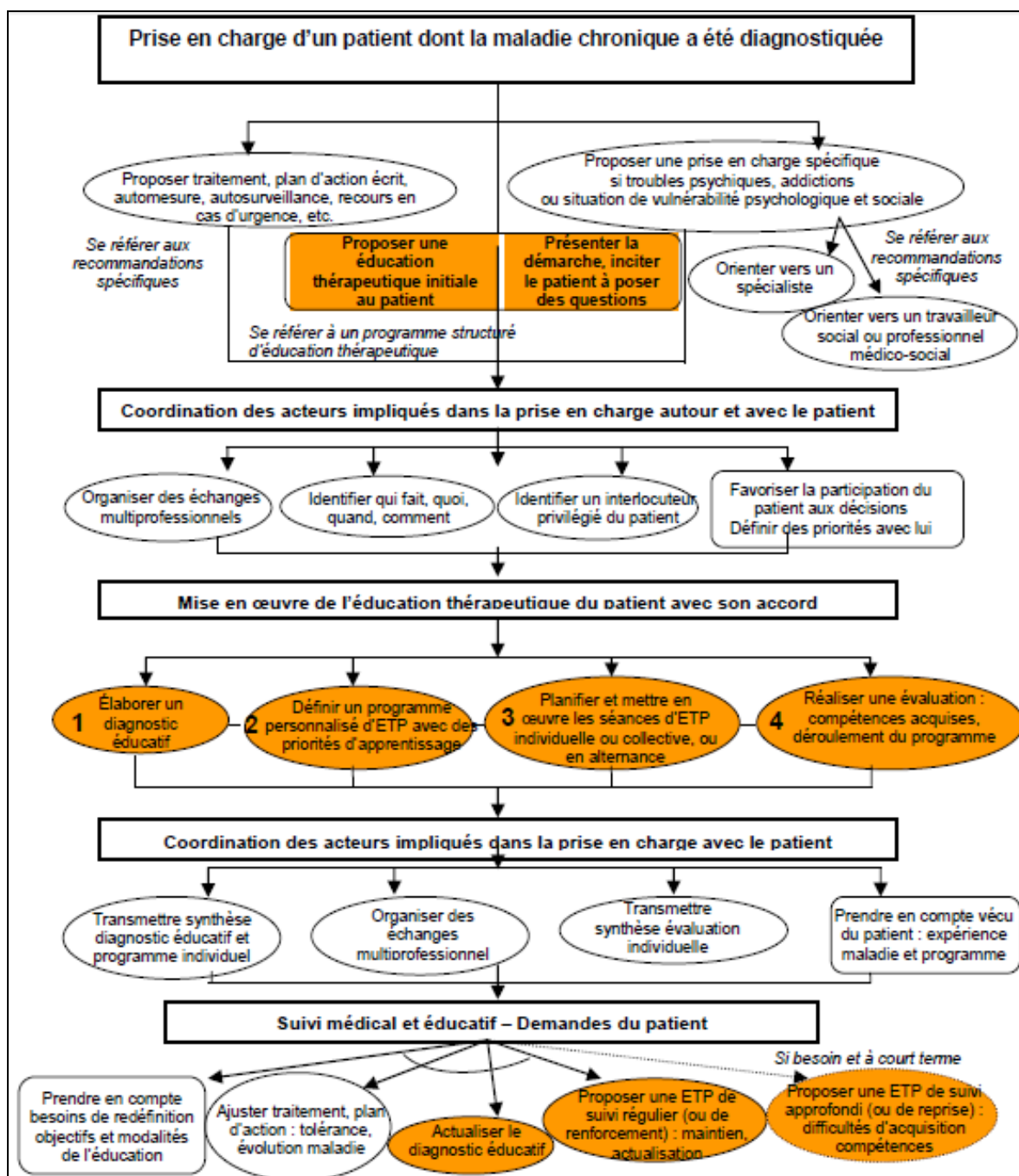


Figure 14 : ETP intégrée à la prise en charge du patient<sup>(93)</sup>

# **Cinquième Partie : La place du pharmacien dans le parcours de soins**

Les activités traditionnelles et les modes d'exercice des professions sont en constante évolution afin de répondre aux besoins, contraintes, et exigences de la société. À l'heure actuelle, cette évolution dans de nombreux domaines requiert des organisations décloisonnées et transversales, centrées sur le client/consommateur avec une meilleure information et plus de transparence. Le domaine de la santé n'échappe pas à ce phénomène.

## **1 ) Évolution du métier de pharmacien d'officine :**

Il est bien loin le temps des épiciers-apothicaires qui préparaient et vendaient dans leurs boutiques les drogues et des médicaments pour les malades. Pourtant le pharmacien d'officine d'aujourd'hui en est son héritier.

Au milieu du siècle dernier, son activité principale résidait dans la réalisation de préparations magistrales destinées à un patient donné. Mais avec l'évolution des progrès médicaux, la multiplication et la complexification des traitements médicamenteux ainsi que le développement de nouvelles technologies, il s'est vu dépossédé de ce savoir-faire au profit de l'industrie avec l'avènement de la spécialité pharmaceutique.<sup>(100)</sup>

Ce transfert de compétences a permis au pharmacien de se recentrer sur son rôle d'acteur de santé publique par sa participation aux actions de prévention et de dépistage, devenues des priorités tant en termes de santé qu'en termes d'économie, mais surtout par la dispensation et le suivi des produits de santé<sup>(101)</sup>. En effet de par ses connaissances, son positionnement de technicien du médicament et sa place en fin de parcours, le pharmacien analyse la stratégie thérapeutique et valide la prescription (posologies, interactions médicamenteuses, contre-indications, prescriptions multiples...) afin d'éviter les accidents iatrogènes et d'assurer l'adéquation entre la thérapeutique et le profil du patient, permettant ainsi d'atteindre les résultats cliniques escomptés.

Le suivi pharmaceutique a un rôle fondamental notamment dans les pathologies chroniques et chez les patients polymédiqués<sup>(101)</sup>. Il vise à optimiser le traitement de manière individuelle et adaptée au patient, à limiter les risques iatrogènes en assurant le bon usage du médicament, et à éviter la surconsommation. L'évolution de la pratique officinale va s'orienter vers un décentrage du médicament vers la personne. Ainsi pour Catherine



Tourette-Turgis « aider une personne à prendre un traitement, c'est parler un peu de médicaments et beaucoup de la vie avec ». <sup>(78)</sup>

## **2 ) Pharmacien d'officine : une place de choix dans le parcours de soins**

Le pharmacien d'officine est encore perçu par certains comme le dernier maillon de la chaîne de soins du patient. Pourtant il tient une place fondamentale dans ce parcours, en particulier en prévention et dans les maladies chroniques, et joue un véritable rôle de sentinelle de santé publique.

Dans un contexte où la désertification médicale s'accroît et donc où le suivi médical tend à s'alléger (diminution du nombre de médecins, difficultés d'accessibilité, diminution du temps de consultation...) le pharmacien d'officine demeure un professionnel de santé de proximité grâce au maillage territorial, assurant une présence constante et dont l'accès est sans contrainte. Il constitue de ce fait un interlocuteur privilégié du système de santé et une porte d'entrée dans le parcours de soins. <sup>(100)</sup>

Il permet également d'uniformiser le discours médical et de rendre accessible à tous les informations relatives à la santé. En effet il est le « passage obligé » pour tous les patients ayant un traitement médicamenteux, qu'ils aient eu une prise en charge initiale hospitalière, spécialisée ou en médecine générale. Les études ayant montré que les patients issus de ces différentes prises en charge n'avaient pas les mêmes niveaux de connaissance en termes de pathologie, de thérapeutique et de recommandations hygiéno-diététiques <sup>(82)</sup>, le pharmacien d'officine semble le professionnel de santé le mieux placé pour gommer ces différences.

Il permet également d'effectuer un suivi régulier des patients chroniques qu'il voit nécessairement tous les mois pour la délivrance du traitement. Il est donc un canal privilégié de remontée d'informations sur les effets indésirables du traitement, sur les difficultés rencontrées au quotidien ainsi que sur les interrogations qui peuvent survenir au cours de la prise en charge <sup>(102)</sup>. Il peut donc effectuer un travail régulier sur l'adhésion du patient à celle-ci. L'arrivée sur le marché des conditionnements trimestriels, dont la dispensation devrait être généralisée dans un but d'économie de santé, peut avoir des effets

néfastes sur le suivi des patients. Ils peuvent être une solution pour améliorer l'observance de certains dont la difficulté est de penser au renouvellement mensuel de l'ordonnance, mais ils peuvent au contraire éloigner d'autres patients de l'accès à un professionnel de santé diminuant ainsi l'accompagnement, le soutien, l'écoute mais également la probabilité de détecter des effets indésirables ou des difficultés d'observance. Leur utilisation ne devrait donc pas être généralisée.

Il a également un rôle de sécurisation de la prescription par l'acte de dispensation, exerçant ainsi un ultime contrôle avant la délivrance du traitement au patient afin de lutter contre la iatrogénie et la redondance thérapeutique<sup>(101)</sup>. Ainsi il a une place de choix pour détecter les contre-indications, les interactions médicamenteuses et les erreurs de posologies. La détection d'une anomalie dans la prescription impliquant la gestion d'une interaction, la modification d'une posologie ou le refus de délivrance pour une contre-indication doit motiver l'émission d'une opinion pharmaceutique communiquée au prescripteur sur un document écrit permettant ainsi de rendre l'acte pharmaceutique traçable, évaluable, communicable et opposable.

Les progrès thérapeutiques avec l'apparition de nouveaux traitements de plus en plus nombreux ainsi que l'augmentation du nombre de patients poly-pathologiques ont rendu les dispensations de plus en plus complexes. Ainsi le développement de médicaments à marche thérapeutique étroite, d'inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, et les prescriptions multiples ont augmenté les risques potentiels d'interactions, de contre-indications et de surconsommation. Pour pallier à cette complexification, le développement de moyens techniques d'aide à la dispensation comme les logiciels informatiques automatisant le processus de contrôle d'ordonnance permettent ainsi une double vérification.

La création du dossier pharmaceutique a contribué à renforcer cette sécurisation. En intégrant à l'historique médicamenteux les spécialités à prescription obligatoire ainsi que celles à prescription facultative, il permet de discerner les redondances thérapeutiques, de prévenir les interactions et les contre-indications et de détecter les effets iatrogènes, que le patient soit suivi par un ou plusieurs prescripteurs et dispensateurs. C'est un outil qui permet d'éviter les accidents médicamenteux, de générer des économies santé et de faciliter la coopération avec les autres professions de santé.

Au moment où le patient est confronté à son traitement, le pharmacien joue un rôle fondamental dans l'optimisation de ces thérapeutiques afin d'améliorer l'atteinte des objectifs et la qualité de vie du patient. Ainsi en permettant une meilleure connaissance et compréhension de la pathologie, de ses thérapeutiques (règles hygiéno-diététiques, traitements médicamenteux...) mais aussi en prenant en compte les particularités, les contraintes et les difficultés individuelles et en y adaptant le traitement, le pharmacien améliore l'observance et l'adhésion du patient.<sup>(103)</sup>

Ainsi en assurant la sécurisation du traitement, le bon usage et le bon suivi de celui-ci ainsi que la bonne adhésion du patient, le pharmacien apporte une réelle valeur ajoutée à la prise en charge des patients notamment dans les maladies chroniques. Avec l'apparition progressive de la notion de soins pharmaceutiques, approche centrée sur le patient et en coopération avec celui-ci et les autres acteurs du parcours de soins, le pharmacien passe peu à peu de spécialiste du médicament à véritable soignant.

### **3 ) La loi HPST : les nouvelles missions du pharmacien<sup>(88)</sup>**

Dans un contexte de désertification médicale et de rationalisation des dépenses de santé publique, la chaîne de soins s'est vue nécessairement réorganisée afin d'accroître la prise en charge en secteur ambulatoire pour procurer une offre de proximité dans une logique d'approche globale, coordonnée et centrée sur le patient.

Ainsi la loi HPST a remanié en profondeur l'organisation actuelle du système de santé. Elle fait entrer le pharmacien d'officine comme professionnel de santé de premier plan afin d'améliorer et de faciliter la prise en charge des patients, lui offrant ainsi un nouveau cadre juridique. Les fonctions du pharmacien sont redéfinies et de nouvelles missions additionnelles sont créées.

Il participe aux soins de premiers recours comme les actes de prévention, de dépistage et d'information. Par son implication dans l'amélioration de l'observance, l'éducation pour la santé, le suivi thérapeutique et l'orientation dans le système de soins des patients, il améliore la qualité de vie de ceux-ci et génère des économies santé. Il contribue à la

continuité des soins, la coopération entre professionnels de santé et la coordination ville/hôpital.

L'article 38 et son décret d'application ouvre la voie au pharmacien correspondant qui pourrait dans le cadre de protocole portant sur un traitement chronique, effectuer des bilans de médication afin d'en optimiser les effets.<sup>(104)</sup>

Enfin il peut également prendre part à l'ETP et aux actions d'accompagnement des patients, pouvant s'y impliquer à différents niveaux soit par la simple information de l'offre existante, soit par son implication directe dans un programme structuré.

Le pharmacien est désormais reconnu comme un professionnel de santé à part entière qui contribue à l'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie des patients, spécialement dans les maladies chroniques. Mais le développement de réseaux ambulatoires et de programmes structurés se heurte à la complexité du financement et au caractère chronophage de leur mise en place<sup>(99)</sup>.

#### **4 ) Les obstacles à cette évolution<sup>(79)</sup> :**

L'évolution de la pratique officinale ne peut se faire sans une évolution de son mode de rémunération, du cursus pharmaceutique initial et de la formation continue. Les pays ayant déjà avancé dans cette direction ont également fait évoluer les modes de rémunération et de formation des professionnels de santé.

##### **4.1 ) Le mode de rémunération :**

A l'heure actuelle, juridiquement le pharmacien d'officine est une profession libérale exerçant dans un établissement commercial. Ainsi le pharmacien à une double casquette de profession de santé et de commerçant. Dans un contexte général de crise économique, les réformes engagées afin de réduire le déficit du régime général de l'assurance-maladie

(baisse des marges et des volumes de médicaments remboursés) tendent à fragiliser l'équilibre économique du réseau officinal.

Le mode de rémunération actuel ne tient pas compte du temps passé à la dispensation, ni de sa complexité ou des interventions pharmaceutiques qui en ont découlée. Cela entraîne une dérive commerciale de l'officine avec une évolution de la dispensation vers une simple distribution.

Ainsi dans un contexte de nouvelles missions du pharmacien autour du patient, la problématique est de libérer du « temps pharmacien » à budget constant pour l'accompagnement et le suivi pharmaceutique. L'évolution pourrait se faire vers un mode de rémunération mixte<sup>(102)</sup> :

- rémunération à la marge sur la dispensation.
- honoraires de professionnels de santé pour les prestations complémentaires.

#### **4.2 ) La formation pharmaceutique :**

Le développement de nouvelles missions du pharmacien d'officine et l'évolution actuelle de la profession ne peuvent se faire sans une modification de la formation. Car une approche globale interprofessionnelle centrée sur le patient nécessite indéniablement l'acquisition de compétences de relation à l'autre (relation avec le patient, relation avec les autres les acteurs de santé).<sup>(103)</sup>

De plus le domaine de la santé est en constante évolution, ce qui implique une remise en question permanente des connaissances et l'acquisition de nouvelles. Pour assurer son rôle le pharmacien doit avoir des connaissances régulièrement réactualisées sur les pathologies et les thérapeutiques. Même si elle est rendue obligatoire, la formation continue doit encore se développer notamment en se rendant plus facilement accessible à tous (pharmacien hospitalier, titulaire, adjoint...)

### **4.3) La coopération :**

Cette approche globale interdisciplinaire implique une coopération entre tous les professionnels de santé autour du patient. Chacun doit effectuer sa mission dans le cadre de ses compétences. Cette approche nécessite une complémentarité d'action avec une collaboration en réseau (formel ou informel). Or le cadre législatif a orienté cette évolution vers une substitution de tâches générant a fortiori des tensions entre les différents intervenants. Ces tensions apparaissent car ces différentes tâches font l'objet de luttes en fonction de leur technicité, leur pénibilité, leur rémunération mais aussi leur prestige. Ainsi ces tensions s'inscrivent dans une lutte historique de pouvoir et de notoriété entre les différents professionnels de santé.

L'une des manières d'améliorer ces relations est d'améliorer les connaissances des intervenants sur le savoir et le savoir-faire des autres professions avec lesquelles ils vont devoir collaborer afin d'appréhender au mieux la répartition des différentes missions. L'arrivée des nouvelles générations de personnels médicaux et paramédicaux dans les parcours de soins devrait faciliter cette évolution car leur cursus initial présente des stages hospitaliers au cours desquels ils apprennent à collaborer avec les autres professions.

THESE SOUTENUE PAR MARION MIRAMOND

LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
DYSLIPIDEMIES :  
DE LA SECURISATION A L'ACCOMPAGNEMENT

CONCLUSION :

Les dyslipidémies font partie de ces maladies chroniques incurables, essentiellement asymptomatiques et dont le but de la prise en charge est de prévenir un potentiel risque d'accident cardio-vasculaire. En somme, elles présentent toutes les caractéristiques pour rendre difficile l'adhésion du patient à cette prise en charge. Les règles hygiéno-diététiques ainsi que la présence sur le marché de thérapeutiques sûres et efficaces permettent de réduire significativement ce risque et ainsi d'améliorer le pronostic des patients, qu'ils soient dans le cadre d'une prévention primaire, secondaire ou tertiaire. Mais cette prise en charge optimale est exigeante car elle demande au malade de modifier son mode de vie et son comportement (habitudes alimentaires, tabac, activité physique, prise de traitements, surveillance...). Or c'est lorsqu'elle pèse trop sur le mode de vie que cette prise en charge n'est plus suivie.

Au cours de ces dernières années, les soignants ont progressivement modifié leur comportement et le système de soins afin d'aboutir à une approche globale, coordonnée entre les différents acteurs de santé et centrée sur le patient afin, de faciliter l'appropriation de cette prise en charge par celui-ci, le rendant ainsi plus autonome pour vivre désormais avec sa maladie, améliorant de ce fait sa qualité de vie.

Ses connaissances, ses compétences et son positionnement stratégique dans la chaîne de soins font du pharmacien d'officine un acteur de premier rang dans la prise en charge, l'éducation et l'accompagnement du patient chronique. Il prend ainsi peu à peu sa place légitime de soignant. Mais dans ce contexte d'évolution de la pratique officinale, il ne faut pas oublier que sa mission principale reste la sécurisation et l'optimisation du circuit du médicament. Le monopole pharmaceutique ne se justifie que par la qualité de la dispensation.


Avec le vieillissement de la population et les progrès thérapeutiques, le nombre de patients chroniques va nécessairement augmenter dans les années à venir. En parallèle de cette augmentation le développement de l'offre de soins de proximité avec l'apparition de réseaux ville/hôpital, d'hospitalisation et de maintien à domicile va faire du pharmacien un intervenant de plus en plus indispensable dans la chaîne de soins.

Il existe encore des obstacles à cette évolution tant sur le mode de rémunération que sur la formation des pharmaciens, et les formes d'intégration à la chaîne de soins sont encore à imaginer. Mais l'arrivée sur le marché des nouvelles générations qui auront été formées dans cette nouvelle approche devrait accélérer cette transformation.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER


Grenoble, le 3/1/2012

LE DOYEN

  
Professeur Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE

  
Professeur Jean CALOP



## BIBLIOGRAPHIE

1. T. Gautier, D. Masson, L. Lagrost. Métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez l'homme. EMC, Endocrinologie-Nutrition, 10-368-A-10, 2010. Disponible en ligne : [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com) [consulté le 8 octobre 2011]
2. Gennes J. Le cholestérol et l'athérosclérose. Paris: Hermann; 1997.
3. Grimaldi A. Dyslipidémie et athérogenèse. Paris: Elsevier; 2004.
4. Cohen DE. Hepatocellular transport and secretion of biliary lipids. *Curr. Opin. Lipidol.* août 1999 ; 10(4):295–302.
5. Bruckert E, Thomas D. Les Hypercholestérolémies. John Libbey Eurotext; 1998.
6. M. Le Bras, B. Cariou. Dyslipidémies. *Rev Prat.* janv 2011; 61:93–102.
7. A. Fredenrich. Dyslipidémies secondaires. EMC, Endocrinologie-Nutrition, 10-368-F-10, déc 2011. Disponible en ligne : [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com) [consulté le 10 octobre 2011]
8. Ferrières J, Ruidavets JB, Perret B, Dallongeville J, Arveiler D, Bingham A, et al. Prévalence des dyslipidémies dans un échantillon représentatif de la population française. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005; 98(2):127–32.
9. Institut de Veille Sanitaire. Etude Nationale Nutrition et Santé. 2006. Disponible en ligne : [www.invs.santé.fr](http://www.invs.santé.fr) [consulté le 5 octobre 2011]
10. J. Ferrières. Dyslipidémies et risque cardiovasculaire : données épidémiologiques. EMC, Endocrinologie-Nutrition, 10-368-F-50, 2010. Disponible en ligne : [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com) [consulté le 10 octobre 2011]
11. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* déc 2009; 54(23):2129–38.
12. P. Moulin, L. Groisne. Physiopathologie de l'athérosclérose : De la théorie lipidique à la théorie inflammatoire. *Cah. Nutr. Diét.* 2003; 38(1):59–66.
13. Loïc Capron, Benjamin Wyplosz. Athérosclérose : description, mécanismes et étiologie. EMC, Angéiologie, 19-0090, 1999. Disponible en ligne : [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com) [consulté le 10 octobre 2011]
14. Duriez P. Mécanismes de formation de la plaque d'athérome. *Rev. Méd. Interne.* juin 2004; 25:S3–6.
15. A. Tedgui, J. Chapman. Pathogénèse de l'athérosclérose : théories et mécanismes. NSFA. oct 2004. Disponible en ligne : [www.nsfa.asso.fr](http://www.nsfa.asso.fr) [consulté le 18 octobre 2011]

16. AFSSAPS. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique - Argumentaire. mars 2005. Disponible en ligne : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) [consulté le 1 octobre 2011]
17. HAS - AFSSAPS. Recommandations de bonnes pratiques : Traitement médicamenteux du diabète de type 2. nov 2006.
18. HAS. Recommandations : Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. juill 2005. Disponible en ligne : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) [consulté le 1 octobre 2011]
19. L. Foubert. Élévation du cholestérol et/ou des triglycérides. EMC, Traité de Médecine AKOS, 1-1199, 2008. Disponible en ligne : [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com) [consulté le 10 octobre 2011]
20. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. déc 2007; 370(9602):1829–39.
21. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment : prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. oct 2005; 366(9493):1267–78.
22. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am. J. Med.* mai 1977; 62(5):707–14.
23. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Med.* mai 2004; 116(10):682–92.
24. ANAES. Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global. juin 2004. Disponible en ligne : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) [consulté le 2 octobre 2011]
25. B. Charbonel. Syndrome métabolique et risque cardiovasculaire. *Rev Prat.* 2005; 55:1765–77.
26. A. Simon, G. Chironi. Prévention primaire de la maladie athéromateuse : un objectif prioritaire, dépister le haut risque cardiovasculaire. EMC, Cardiologie, 11-936-A-90, 2007. Disponible en ligne : [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com) [consulté le 10 octobre 2011]
27. A Boulogne, M -C Vantighem. Principes thérapeutiques du syndrome métabolique. *Press Med.* 2004; 33: 673-80.
28. Duclos M. Prévention et traitement du syndrome métabolique : rôle de l'activité physique. *Science & Sports.* juill. 2007; 22(3-4):129–34.
29. J.L. Schlienger. Le risque cardio-vasculaire. NSFA. févr. 2005. Disponible en ligne : [www.nsfa.asso.fr](http://www.nsfa.asso.fr) [consulté le 18 octobre 2011]

30. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am. J. Med.* févr 1984; 76(2A):4–12.
31. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* juin 2003; 24(11):987–1003.
32. Ian Graham, Chairperson, Dan Atar, Oslo, Knut Borch-Johnsen, Gentofte, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal.* 2007; 28:2375–414.
33. Bruckert É, Bonnelye G, Thomas-Delecourt F, André L, Delaage P-H. Assessment of cardiovascular risk in primary care patients in France. *Arch Cardiovasc Dis.* juin 2011; 104:381–7.
34. NSFA. Recommandations : Les examens à pratiquer devant une dyslipidémie. mai 2005. Disponible en ligne : [www.nsfa.asso.fr](http://www.nsfa.asso.fr) [consulté le 18 octobre 2011]
35. HAS. Exploration d'une dyslipidémie : quelle place pour le dosage des apolipoprotéines A1 et B ? juin 2009. Disponible en ligne : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) [consulté le 2 octobre 2011]
36. Baudet M, Daugareil C, Ferrieres J. Prévention des maladies cardiovasculaires et règles hygiéno-diététiques. *Ann Cardiol Angéiol.* mai 2011. doi : 10.1016/j.ancard.2011.05.007
37. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA.* juill 2003; 290(1):86–97.
38. AFSSAPS. Recommandation de Bonnes Pratiques. Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. mai 2003. Disponible en ligne : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) [consulté le 1 octobre 2011]
39. É. Bruckert, R. Rodi Courie. Recommandations diététiques pour prévenir les maladies cardiovasculaires chez les patients hypercholestérolémiques. EMC, Endocrinologie-Nutrition, 10-368-G-10, 2011. Disponible en ligne : [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com) [consulté le 22 octobre 2011]
40. E. Bruckert, J.M. Brun, F. Delahaye, M. Krempf, J.M. Bard, M. Farnier. Prise en charge du patient hyperlipidémique : données épidémiocliniques. NSFA. févr 2000 févr [cité 2011 oct 30]; Disponible en ligne : [www.nsfa.asso.fr](http://www.nsfa.asso.fr) [consulté le 18 octobre 2011]
41. Bernard Jacotot, Nathalie Sprung. Vin et cardiopathies ischémiques. NSFA. juin 2002. Disponible en ligne : [www.nsfa.asso.fr](http://www.nsfa.asso.fr) [consulté le 18 octobre 2011]

42. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am. J. Cardiol.* avr 2006; 97(8A):89C-94C.
43. Scott M. Grundy, James I. Cleeman, C. Noel Bairey Merz, H. Bryan Brewer, Luther T. Clark, Donald B. Hunninghake, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 2004; 110:227–39.
44. HAS. Efficacité et efficience des hypolipémiants :Une analyse centrée sur les statines. sept 2010. Disponible en ligne : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) [consulté le 6 octobre 2011]
45. NSFA. Recommandations : Quand proposer une association d’hypolipémiants chez un patient non à l’objectif thérapeutique sous monothérapie ? NSFA. oct 2006. Disponible en ligne : [www.nsfa.asso.fr](http://www.nsfa.asso.fr) [consulté le 18 octobre 2011]
46. Reddy KJ, Singh M, Batsell RR, Bangit JR, Zaheer MS, John S, et al. Efficacy of combination drug pulse therapy in maintaining lipid levels in patients intolerant of daily statin use. *J Clin Hypertens (Greenwich).* déc 2009; 11(12):766–8.
47. B. Hansel, F. Cohen-Aubart, E. Bruckert. Hypolipémiants. EMC, Cardiologie, 11-916-A-10, 2007. Disponible en ligne : [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com) [consulté le 20 octobre 2011]
48. M. Farnier. Traitements des dyslipidémies : moyens pharmacologiques. Indications et recommandations thérapeutiques. EMC, Endocrinologie-Nutrition, 10-368-G-50, 2010. Disponible en ligne : [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com) [consulté le 20 octobre 2011]
49. 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.* juin 2003; 326(7404):1423.
50. AFSSAPS. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Mise à jour sept 2011 Disponible en ligne : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) [consulté le 3 décembre 2011]
51. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet.* nov 2007; 370(9601):1781–90.
52. AFSSAPS. Mise au point sur les risques musculaires des statines. juin 2002. Disponible en ligne : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) [consulté le 28 octobre 2011]
53. Luc G. Mécanismes d’action des hypolipémiants. 2001
54. Guis S, Bendahan D, Mattei J-P. Conduite à tenir devant un patient présentant des douleurs musculaires et/ou une rhabdomyolyse sous hypolipémiants. *Rev Rhum Ed Fr.* févr 2008; 75:133–6.
55. Univadis : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit colestyramine. Disponible en ligne : [www.vidalpro.net](http://www.vidalpro.net) [consulté le 10 novembre 2011]

56. Univadis : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit ézétimibe. Disponible en ligne : [www.vidalpro.net](http://www.vidalpro.net) [consulté le 10 novembre 2011]
57. Kübler-Ross E. Les derniers instants de la vie. Genève: Labor et Fides; 1975.
58. Sabate E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva : World Health Organization. 2003. Disponible en ligne : <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf> [consulté le 10 décembre 2011]
59. R.B. Haynes, D.W. Taylor, D.L. Sackett. Determinants of compliance : the disease and the mechanisms of treatment, *Compliance in Health Care*. John Hopkins University Press. 1979; p1–15.
60. A Lamouroux, A Magnan, D Vervloet. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Rev Mal Respir*. 2005; (22):31–4.
61. Magar Y. Comment améliorer l'observance chez nos patients ? *Rev Fr Allergol*. sept 2009; 49:S57–9.
62. Grimaldi A. L'observance : le défi de la maladie chronique. *Rev Méd Interne*. janv 2009; 30:1–2.
63. Nicolas Postel-Vinay, Joël Ménard. Observance en pratique médicale courante. EMC, Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-0030, 1998. Disponible en ligne : [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com) [consulté le 28 octobre 2011]
64. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int. J. Clin. Pract*. janv 2008; 62(1):76–87.
65. Howell G. Nonadherence to medical therapy in asthma: risk factors, barriers, and strategies for improving. *J Asthma*. nov 2008; 45(9):723–9.
66. Bosch-Capblanch X, Abba K, Prictor M, Garner P. Contracts between patients and healthcare practitioners for improving patients' adherence to treatment, prevention and health promotion activities. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (2):CD004808.
67. Grimaldi A. Mesurer l'observance, pour quoi faire ? *Rev Méd Interne*. déc 2003; 24(12):766–7.
68. Bellamy L. L'observance thérapeutique : Mesurer, comprendre, intervenir. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. août 2010; 96:8–11.
69. Baudrant-Boga M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien- Application aux patients diabétiques de type 2. [Thèse] Grenoble : Université Joseph Fourier - Grenoble 1; 2009.

70. Tourette-Turgis C. La consultation d'aide à l'observance des traitements de l'infection à VIH : l'approche MOTHIV : accompagnement et éducation thérapeutique. Comment dire, 2007.
71. Becker MH. The Health belief model and personal health behaviour. Thorofare (New Jersey), Charles B. Slack. 1974.
72. Witteveen E, van Ameijden EJC. Drug users and HIV-combination therapy (HAART): factors which impede or facilitate adherence. *Subst Use Misuse*. 2002;37(14):1905–25.
73. Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs JB. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 mai;26(5):1408–12.
74. Houppe J-P. Éducation thérapeutique: le poids des mots. *Obes*. mars 2009; 4(1):28–33.
75. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change: Applications to addictive behaviors. *American Psychologist*. 1992; 47(9):1102–14.
76. Miller W, Rollnick S. L'entretien motivationnel : aider la personne à engager le changement. Paris: InterEditions-Dunod; 2006.
77. Rollnick S, Miller W, Butler C. Pratique de l'entretien motivationnel : communiquer avec le patient en consultation. Paris: InterEditions; 2009.
78. Catherine Tourette-Turgis, Maryline Rébillon, Lennize Pereira-Paulo. De l'adhésion à l'observance thérapeutique : réunir les conditions d'une primo-observance et développer une multiplicité d'interventions dans la durée. *csd*. 2004. Disponible en ligne : [www.counselingvih.org](http://www.counselingvih.org) [consulté le 10 novembre 2011]
79. Rapport du Haut Conseil de la santé publique. L'éducation thérapeutique intégrée aux soins de premier recours. nov 2009. Disponible en ligne : [www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr) [consulté le 8 décembre 2011]
80. Wery D. L'intervention brève en soins de santé primaires : une revue systématique de la littérature. [Thèse] Lyon : Université Claude Bernard Lyon 1; 2009.
81. S.M. Consoli, E. Bruckert, J-P. Marcantoni, T. Clavel. Facteurs associés à l'opinion des patients hypercholestérolémiques sur la durée de leur traitement. *Press Med*. Sept 2002; 31(28):1302–8.
82. Tristan FOURNIER, Jean-Pierre POULAIN. Les déterminants sociaux du non-suivi des régimes alimentaires. *Cah. Nutr. Diét*. 2008; 43(2): 97–104.
83. Guibert R, Leduc N, Fournier P, Tétrault H. What factors determine whether individuals found to have hypercholesterolaemia at mass screening accept advice to visit their physician. *Public Health*. juin 1999; 113(3):105–10.
84. LaRosa JH, LaRosa JC. Enhancing drug compliance in lipid-lowering treatment. *Arch Fam Med*. déc 2000; 9(10):1169–75.

85. Simons LA, Levis G, Simons J. Apparent discontinuation rates in patients prescribed lipid-lowering drugs. *Med. J. Aust.* févr 1996; 164(4):208–11.
86. Danchin N, Jeantet M, Chaib A, Decalf V, Durand E. Impact de l'adhérence aux traitements médicamenteux sur le pronostic des patients coronariens. *Ann Cardiol Angéiol.* févr 2008; 57:24–7.
87. WHO. Therapeutic patient education : continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases. Copenhagen WHO Regional Office for Europe.1998.
88. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. *Journal officiel* du 22 juillet 2009.
89. Décret n°2010-904 du 2 août 2010 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient. *Journal officiel* du 4 août 2010.
90. Décret n°2010-906 du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient. *Journal officiel* du 4 août 2010.
91. Arrêté du 2 août 2010 relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient et à la composition du dossier de demande de leur autorisation. *Journal officiel* du 4 août 2010.
92. Taillardat-Beneteau C. L'éducation thérapeutique du patient (ETP). Points de repères et perspectives. *Ann Pharm Fr.* nov 2008; 66(5-6):309–12.
93. HAS - INPES. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques : guide méthodologique. juin 2007. Disponible en ligne : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) [consulté le 17 novembre 2011]
94. HAS. Recommandations, Education thérapeutique du patient : définition, finalités et organisation. juin 2007. Disponible en ligne : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) [consulté le 17 novembre 2011]
95. HAS. Recommandations, Education Thérapeutique du patient : comment la proposer et la réaliser ? juin 2007. Disponible en ligne : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) [consulté le 17 novembre 2011]
96. HAS. Recommandations, Education thérapeutique du patient : comment élaborer un programme spécifique d'une maladie chronique ? juin 2007. Disponible en ligne : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) [consulté le 17 novembre 2011]
97. Golay A, Lagger G, Giordan A. Motivating patients with chronic diseases. *Journal of Medecin and the Person.* juin 2007; 5(2):57–63.
98. Rouprêt-Serzec J, Feldman D, Liou A, Paillet C, Allenet B. Pratiquer l'éducation thérapeutique du patient après la loi « Hôpital patient santé territoire » : comment passer en pratique d'une action non coordonnée à une offre de soin structurée et une reconnaissance des compétences ? *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.* juin 2011; 46(2):110–5.

99. JACQUAT Denis, MORIN Alain. Education thérapeutique du patient : propositions pour une mise en œuvre rapide et pérenne, Rapport au premier ministre. juin 2010 Disponible en ligne : <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr> [consulté le 23 novembre 2011]
100. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie. Evolution des pratiques professionnelles en pharmacie d'officine. oct 2005.
101. Ordre National Des Pharmaciens. Le Pharmacien d'Officine au cœur du système de soins. mai 2004. Disponible en ligne : [www.snapo.org](http://www.snapo.org) [consulté le 23 novembre 2011]
102. Rapport de M. Rioli. Le pharmacien dans le parcours de soins. juill 2009.
103. David P-M, Locher F. Évolution de la pratique pharmaceutique en contexte de redéfinition des territoires de la santé : ce que les sciences humaines et sociales peuvent apporter à la formation du pharmacien. Ann Pharm Fr. juill 2010; 68(4):205–11.
104. Décret n° 2011-375 du 5 avril 2011 relatif aux missions des pharmaciens d'officine correspondants. Journal Officiel du 7 avril 2011





# Serment des Apothicaire



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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