Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017 Thèse n°93

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Clément SANCHEZ

Né le 17 mars 1988 à Dax

Le 16 octobre 2017 à Bordeaux

ATHEROSCLEROSE:PATHOLOGIES ASSOCIEES, PREVENTION ET TRAITEMENTS

Directeur de thèse

Madame Françoise AMOUROUX

Jury

Madame Catherine CHEZE	Maître de Conférence	Présidente du jury
Madame Françoise AMOUROUX	Professeur associé	Assesseur
Madame Karin MARTIN-LATRY	Maître de Conférence	Assesseur

Remerciements

Je souhaite remercier tous les professeurs de l'Université de Bordeaux et en particulier Mme AMOUROUX qui a accepté, malgré de nombreuses autres sollicitations, d'être ma directrice de thèse. Je vous remercie d'avoir participé activement à la rédaction de cette thèse, surtout dans un délai aussi court. Je vous remercie également pour la qualité de vos enseignements qui sont en adéquation parfaite avec la réalité du métier de pharmacien, cela apporte une vraie valeur ajoutée à la théorie déjà enseignée.

Mes remerciements s'adressent aussi à Mme CHEZE qui a accepté d'être ma présidente de jury. Je suis extrêmement reconnaissant de votre réactivité et de votre disponibilité notamment lors de ma réorientation en cinquième année.

Je tiens à remercier Mme MARTIN-LATRY qui, en m'accueillant au sein du CEPTA, m'a permis de me rendre vraiment compte que le métier de pharmacien c'est aussi le dialogue et l'accompagnement du patient. Ce stage a vraiment été formateur et il influence au quotidien ma pratique professionnelle.

Je tiens aussi à remercier Amandine DIEDERICH, pharmacien d'officine, pour m'avoir donné ma chance et formé à la pratique officinale durant ses deux saisons sur la belle côte landaise. Grâce à toi, j'ai appris à apprécier mon métier et à travailler en équipe tout en passant de très bons moments.

Pour finir je tiens aussi à remercier Anne et Pierre UMBRICHT, pharmaciens d'officine, ainsi que toute l'équipe de la pharmacie, pour m'avoir accueilli lors de tous mes stages en officine et m'avoir permis de découvrir la grande diversité du métier de pharmacien.

Un grand merci à toutes les personnes qui m'ont encouragé durant toute l'écriture de cette thèse : ma famille, mes amis et mes anciens collègues.

Je dédie cette thèse,

A mes parents, je n'oublie pas tous les sacrifices réalisés pour que je puisse faire de telles études. Vous avez toujours cru en moi alors que mon parcours scolaire était assez chaotique et peu prometteur. Vous m'avez appris que je ne devais pas me satisfaire du minimum et que l'on n'obtient rien sans un travail à la hauteur de la récompense espérée. Aujourd'hui c'est devenu mon mantra.

A ma sœur, pour m'avoir toujours supporté pendant toute notre enfance parce que je n'oublie pas que je n'ai pas toujours été le petit frère parfait. Tu m'as toujours soutenu et a été l'exemple à suivre pour me construire aussi bien dans ma vie personnelle que professionnelle.

A tous ceux partis trop tôt et qui ont participé activement à faire de moi l'homme que je suis devenu aujourd'hui. Je pense particulièrement à Alex, le frère que je n'ai jamais eu, avec qui j'ai grandi et découvert le monde. Je ne vous oublie pas et je sais que vous m'accompagnez au quotidien.

A vous tous et à ceux que j'ai sûrement oubliés, je sais qu'un simple "merci" ne sera jamais suffisant mais MERCI!

Ce travail clôture mes longues années d'étude supérieures, durant lesquelles vous m'avez donné la force de ne rien lâcher et de toujours repousser mes limites. J'espère pouvoir vous rendre fiers et ne jamais vous décevoir.

Table des matières

Introduction 11
I.L'athérosclérose 12
1.Définition de l'athérosclérose 12
2.Les différentes lipoprotéines 12
A. Synthèse du Cholestérol 12
B. Les lipoprotéines 15
a. Les HDL 17
b. Les LDL 17
c. Les IDL 18
d. Les VLDL 18
e. Les chylomicrons 18
C. Métabolisme des lipoprotéines 18
3.La genèse de l'athérosclérose 22
A. La structure vasculaire 22
B. Le mécanisme athéromateux 24
C. La rupture de plaque 27
4.La thrombose associée ou athérothrombose 28
A. L'hémostase 28
B. L'athérothrombose 32
5.Les facteurs de risque 32
A. Les facteurs de risque modifiable 33
a. Le surpoids et l'obésité 33
b. La sédentarité 34
c. Le tabagisme 34
d. L'hypertension artérielle ou HTA 35
e. Le diabète 36
f. Les dyslipidémies 37
B. Les facteurs de risque non modifiables 40
a. L'âge 40
b. Le sexe 40
c. L'hérédité 41
II. Les pathologies associées à l'athérosclérose 42

1.Le SCA ou IDM 42
2.L'infarctus cérébral 44
A.L'AVC 44
a. La circulation postérieure 47
b. La circulation antérieure 47
B.L'AIT 48
3.L'AOMI 49
III. La prévention de l'athérosclérose 53
1.La prévention primaire 53
A. Les mesures comportementales 53
B. Les mesures alternatives 55
a. Les antioxydants 55
b. La gemmothérapie 56
c. La phytothérapie 57
d. L'aromathérapie 58
C. La prise en charge médicamenteuse 60
a. Les hypolipémiants 60
b. Les antihypertenseurs 69
c. Les antidiabétiques oraux 73
2.La prévention secondaire 76
A. Les anti-ischémiques 77
a. Les béta-bloquants 77
b. Les inhibiteurs calciques 79
c. Les dérivés nitrés 81
B. Les anti-thrombotiques 83
a. Les antiagrégants plaquettaires 83
b. Les anticoagulants antivitaminiques K 86
c. Les anticoagulants à action directe 90
3.Le rôle du pharmacien 92
A. L'accompagnement médicamenteux 93
B. L'accompagnement non médicamenteux 96
IV. Les traitements 99
1.Les thrombolytiques 99
2.La chirurgie 100

A. Le pontage 101
B.L'angioplastie 102
C.L'endartériectomie 104
Conclusion 105

Liste des figures

Figure 1: Le cholestérol

Figure 2: Le cholestérol estérifié

Figure 3: Activation de l'HMG-CoA réductase

Figure 4: Les triglycérides

Figure 5: Les différentes lipoprotéines

Figure 6: Lipidogramme sérique

Figure 7: La relation Taille/Densité des lipoprotéines

Figure 8: Schéma du métabolisme hépatique

Figure 9: Rétrocontrôle exercé par les LDL non oxydés

Figure 10: Schéma bilan des différences entre LDL et HDL

Figure 11: La structure artérielle

Figure 12: La strie lipidique

Figure 13: La plaque fibreuse

Figure 14: La plaque compliquée

Figure 15: Comparatif plaque stable vs plaque instable

Figure 16: Comparaison plaquettes non activées vs activées

Figure 17: Cascade de la coagulation

Figure 18: La vascularisation cardiaque

Figure 19: Tracé d'un électrocardiogramme normal

Figure 20: Tracé d'un électrocardiogramme présentant une onde de PARDEE

Figure 21: La vascularisation cérébrale

Figure 22: Les variations anatomiques du polygone de Willis

Figure 23: L'artère cérébrale et ses territoires

Figure 24: Le réseau vasculaire du membre inférieur

Figure 25: Extraction des huiles essentielles

Figure 26: Les différentes statines

Figure 27: Les différents fibrates

Figure 28: L'ezetimibe

Figure 29: La cholestyramine

Figure 30: Résumé des caractéristiques des hypolipémiants

Figure 31: L'alirocumab ou Praluent®

Figure 32: Structure du néphron

Figure 33: Le Système Rénine Angiotensine Aldostérone

Figure 34:Le récepteur canal voltage-dépendant de type L ou Ca_v1

Figure 35: Formule développée de la trinitrine (Natispray®)

Figure 36: Synthèse des facteurs de la coagulation vitamine-K dépendant

Figure 37: Activation du Pradaxa®

Figure 38: Structure du Xarelto® et de l'Eliquis®

Figure 39: Exemple d'un plan de posologie

Figure 40: Les pontages aorto-coronariens

Figure 41: Schématisation de la mise en place d'une endoprothèse

Figure 42: Exemple d'un stent biodégradable ou BVS

Liste des tableaux:

Tableau 1: Résumé des caractéristiques des lipoprotéines

Tableau 2: Les facteurs de la coagulation

Tableau 3: L'hypertension et ses différents stades

Tableau 4: Les différentes dyslipidémies

Tableau 5: Index glycémique de quelques aliments

Tableau 6: Propriétés pharmacologiques des principaux béta-bloquants

Tableau 7: Teneur en vitamine K de certains aliments

Tableau 8: Conduite à tenir lors d'un surdosage en AVK

Tableau 9: Résumé des principaux cytochromes dans le cadre de l'athérosclérose

Liste des abréviations

ACAT: Acyl-Coenzyme A-cholestérol-Transférase

ALAT: Alanine Amino-Transférase

AOMI: Artériopathie Oblitérante du Membre Inférieur

ASAT: Aspartate Amino-Transférase

AVC: Arrêt Vasculaire Cérébral

BVS: Bioresorbable Vascular Scaffold

CE: Cholestérol Estérifié

CEPTA: Centre d'Exploration de Prévention et de Traitement de l'Athérosclérose

CH: Cholestérol

CRP: C Reactive Protein ou Protéine C réactive

HDL: High Density Lipoprotein

HMG-CoA: Hydroxy-Méthyl-Glutaryl Coenzyme A

IDL: Intermediet Density Lipoprotein

IDM: Infarctus Du Myocarde

INR: International Normalized Ratio

ISI: Indice de Sensibilité International

LCAT: Lécithine Cholestérol-AcylTransférase

LDL: Light Density Lipoprotein

LPL: LipoProtéine Lipase.

M-CSF: Macrophage Colony Stimulating Factor

MTP: Microsomal Transfert Protein

NO: Monoxyde d'azote ou oxyde nitrique

PIVKA: Protein Induced Vitamin K Antagonist

SCA: Syndrome Coronarien Aigu

TG: Triglycérides

VLDL: Very Light Density Lipoprotein

Introduction

L'athérosclérose est une pathologie aux débuts insidieux, elle touche tous les individus sans distinction de race , de sexe ou de milieu social. En effet, par le passé les populations moins aisées étaient épargnées mais avec l'augmentation de l'obésité et de la sédentarité, cette pathologie devient universelle. Plusieurs territoires peuvent être touchés, notamment le cerveau, les membres inférieurs et le cœur, le pronostic vital peut donc être engagé mais la pathologie pourra rester silencieuse pendant une longue période.

C'est une maladie touchant le corps dans son intégralité, et donc une prise en charge globale du patient sera nécessaire. Elle impliquera des traitements médicamenteux et chirurgicaux mais aussi comportementaux, cela mobilise donc tous les types de professionnels de santé.

En l'absence de prise en charge, la létalité de cette pathologie est élevée, en effet les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de décès au niveau mondial. C'est pourquoi l'athérosclérose constitue un véritable objectif dans la politique de santé publique française pour lutter contre les facteurs de risque.

La prise en charge multidisciplinaire de cette pathologie permet un meilleur traitement de la pathologie et de réduire drastiquement la mortalité imputable à l'athérosclérose. En dehors de la prise en charge des accidents cardiovasculaires aiguës, c'est la prévention qui constitue la pierre angulaire du traitement, c'est sur ce point particulier qu'il faut insister dans la communication.

C'est lors de mon stage d'externat au sein du Centre d'Exploration de Prévention et de Traitement de l'Athérosclérose (CEPTA), groupe hospitalier Sud, Hôpital Haut Lévêque, que j'ai compris l'importance de l'accompagnement des patients lors de la survenue d'événements cardiovasculaires. Ce soutien intervient aussi bien à l'hôpital qu'en officine c'est pourquoi j'ai souhaité y consacrer mon travail et approfondir mes connaissances pour mon futur exercice professionnel.

Cette thèse va présenter la pathologie athéromateuse au niveau de sa physiopathologie mais surtout dans sa prise en charge globale. L'accent sera mis sur la prévention aussi bien primaire que secondaire. L'objectif sera d'acquérir un accompagnement complet et personnalisé de la maladie cardiovasculaire à l'officine.

I.L'athérosclérose

1.Définition de l'athérosclérose

L'athérosclérose[1] est une association de divers remaniements de la tunique intermédiaire des artères de gros et moyen calibre. C'est une accumulation localisée de lipides, de cellules inflammatoires, de matrice extracellulaire et éventuellement d'une thrombose, qui sera accompagnée d'une modification qualitative de la média artérielle. Le cholestérol est le lipide principalement impliqué dans cette pathologie mais il faut aussi signaler qu'il est tout de même indispensable pour la synthèse des membranes cellulaires.

Il est important de bien différencier l'athérosclérose de l'artériosclérose[2] qui est également une sclérose artérielle non liée à une accumulation lipidique et généralement causée par le vieillissement cellulaire.

Dans les pays développés, les pathologies liées à l'athérosclérose constituent la première cause de morbi-mortalité. Les taux les plus élevés sont situés en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest, cela est lié à une augmentation de la sédentarité et à des comportements alimentaires déséquilibrés, mais de nos jours c'est devenu un enjeu de santé publique mondiale[3].

2.Les différentes lipoprotéines

A. Synthèse du Cholestérol

Le cholestérol (Figure 1) joue un rôle majeur en tant que constituant des membranes cellulaires ainsi que dans la synthèse des acides biliaires et dans une moindre mesure des hormones stéroïdes au niveau des glandes surrénales ainsi que de la vitamine D. Mais c'est aussi le principal lipide impliqué dans la formation de la plaque d'athérome, son taux sanguin doit donc être contrôlé. La cholestérolémie sera régulée par trois facteurs: les apports, l'élimination et son transport par les lipoprotéines.

Les besoins en cholestérol sont fixes, environ 1,5g par jour, ils sont à 80% couverts par la biosynthèse et à 20% par l'alimentation. Le cholestérol possède donc deux origines: exogène par l'alimentation et endogène par la biosynthèse. Son taux chez l'adulte doit être compris entre 4.1 et 5.2mmol/L soit 1.6 et 2g/L.

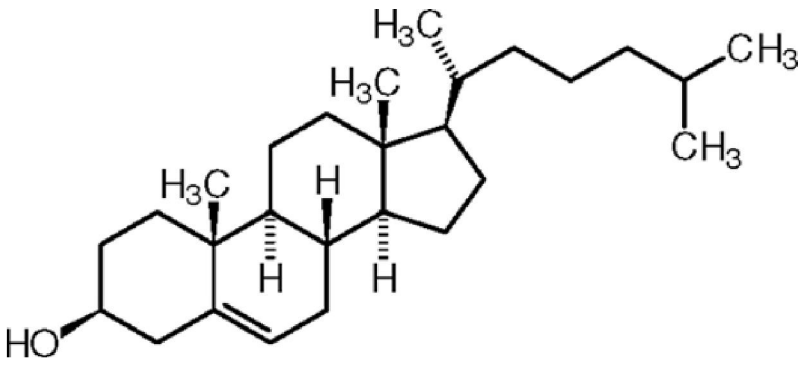


Figure 1: Le cholestérol libre[88]

La biosynthèse du cholestérol[4] a lieu dans toutes les cellules mais principalement au niveau des microsomes de cellules hépatiques. Le substrat de départ de cette chaine de biosynthèse est l'Acétyl-Coenzyme A. Il y a dans un premier temps une condensation de trois de ces molécules catalysée par l'HMG-CoA réductase pour aboutir à l'acide mévalonique, c'est cette étape qui est limitante dans cette biosynthèse. Il y a ensuite condensation de six fragments à cinq atomes de carbone pour former le squalène à trente atomes de carbone. La squalène-oxydocyclase va permettre la cyclisation et plusieurs réactions de déshydrogénation, hydroxylation et déméthylations vont aboutir à la formation du cholestérol.

La synthèse de cholestérol est maximale au niveau du foie et l'enzyme majeure impliquée dans cette biosynthèse l'HMG-CoA réductase, constituant ainsi une cible de choix pour les traitements hypocholestérolémiants.

Le cholestérol existe sous deux formes: libre et estérifiée (Figure 2). Son estérification a lieu à la surface des lipoprotéines via la Lécithine Cholestérol-Acyl Transférase (LCAT) et dans les cellules via la Acyl-Coenzyme A-cholestérol-Transférase (ACAT). C'est l'estérification du cholestérol qui lui permet l'intégration aux lipoprotéines et d'être transporté dans l'organisme.

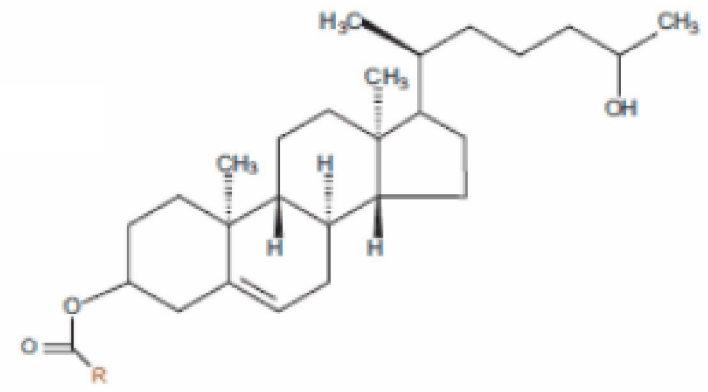


Figure 2: Le cholestérol estérifié[88]

Cette synthèse de cholestérol est normalement destinée à ne produire que la quantité de cholestérol n'étant pas apportée par l'alimentation (exogène). Sa régulation ne s'exerce qu'à un seul niveau de la biosynthèse, sur l'action de l'HMG-CoA réductase à court et à long terme.

Cette enzyme est directement inhibée par son produit direct, le mévalonate mais aussi par le produit terminal qui est le cholestérol, c'est une inhibition allostérique. Dans ce type d'inhibition, le substrat se fixe sur le site allostérique et modifie le site actif de l'enzyme le rendant ainsi inactif. L'enzyme est également modifiée via une kinase et une phosphorylase donnant une forme phosphorylée inactive et une forme déphosphorylée active. L'insuline va activer la phosphatase alors que le glucagon va activer la kinase. (Figure 3)

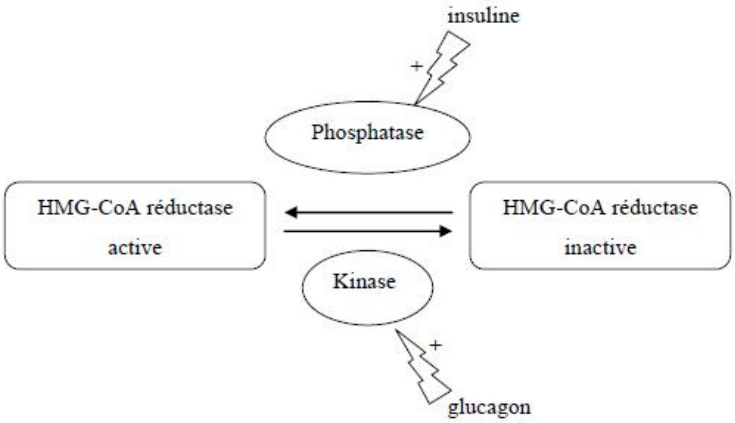


Figure 3:Activation de l'HMG-CoA réductase[4]

Il existe également une régulation transcriptionnelle qui intervient à long terme sur la synthèse de l'HMG-CoA réductase. En effet l'augmentation de cholestérol intracellulaire entraîne une baisse de l'expression de l'enzyme, mais aussi une diminution de l'expression des récepteurs aux LDL et une augmentation de l'expression de l'ACAT. En conséquence, on observera une diminution de la capture cellulaire et une augmentation du stockage du cholestérol.

Le cholestérol est le lipide sanguin majoritaire mais il y a aussi les triglycérides (Figure 4) qui ont eux aussi une origine exogène et endogène.

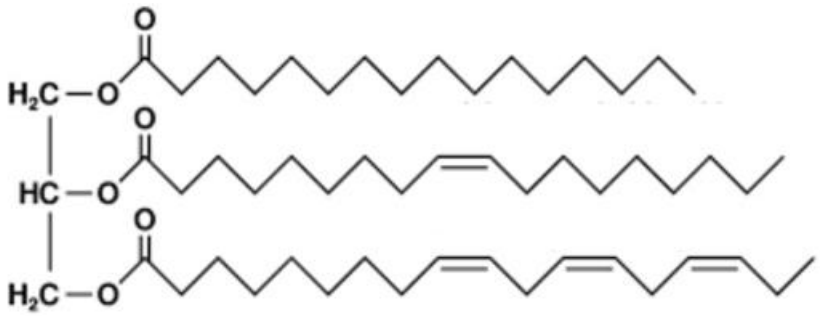


Figure 4: Les triglycérides[88]

Le taux de triglycérides doit être compris entre 0.4 et 1.7mmol/L soit 0.35 et 1.5g/L. Les triglycérides sont constitués d'une molécule de glycérol estérifié par trois acides gras, comme pour le cholestérol l'origine est à la fois exogène et endogène[5].

Ils sont transportés par diverses lipoprotéines en fonction de leur origine. Ils permettent la production directe d'énergie via l'hélice de LYNEN, c'est la Béta-oxydation mais ils peuvent également être stockés dans les adipocytes des tissus périphériques.

L'hélice de LYNEN ou béta-oxydation est une succession de réactions permettant de fournir de l'énergie à partir des lipides, ils constituent une réserve énergétique majeure en période de jeune, qui sera mobilisée pour faire face aux besoins cellulaires. Ces réactions forment un cycle, où dans un premier temps l'acide gras est transformé en Acyl-CoA à n atomes de carbone. Dans un second temps, il y a clivage qui va libérer un Acyl-CoA à n-2 atomes de carbone et un Acétyl-CoA directement consommable dans le cycle de KREBS.

B. Les lipoprotéines

Les lipoprotéines constituent la forme de transport du cholestérol et des triglycérides qu'ils soient endogènes ou exogènes[6]. En effet les lipides ne peuvent se dissoudre dans le milieu hydrophile que constitue le sang, ils doivent s'organiser en structures sphériques amphiphiles. La surface extérieure est hydrophile, elle contient : des phospholipides, du cholestérol libre et des apoprotéines. Le cœur est lipidique ou hydrophobe, il est constitué de triglycérides et de cholestérol estérifié (Figure 5).



Figure 5: Les différentes lipoprotéines[4]

Les apoprotéines permettent de maintenir l'intégrité structurelle de la particule mais aussi la reconnaissance par les enzymes et les cellules impliquées dans le métabolisme. On dénombre cinq types d'apoprotéines A, B, C, D et E avec plusieurs sous-types.

On distingue les différents types de lipoprotéines grâce à: leur densité, leur taille, le type d'apoprotéines portées et la composition en cholestérol ou triglycérides.

Il y a cinq catégories de lipoprotéines: chylomicrons, VLDL, IDL , LDL et HDL.

	Taille	Composition	Densité	Rôle	Potentiel athéromateux
Chylomicrons	Très élevée	Triglycérides 85% Cholestérol 10% Apoprotéine 2%	Très faible	Transport des TG exogènes vers les tissus	
VLDL	Elevée	Triglycérides 60% Cholestérol 20% Apoprotéine 10%	Faible	Issus du métabolisme hépatique	
IDL	Moyenne	Triglycérides 60% Cholestérol 15% Apoprotéine 10%	Moyenne	Lipoprotéine intermédiaire entre LDL et VLDL	
LDL	Faible	Triglycérides 10% Cholestérol 50% Apoprotéine 25%	Elevée	Transport du CH aux tissus	Athérogène
HDL	Très faible	Triglycérides 10% Cholestérol 22% Apoprotéine 50%	Très élevée	Transport du CH au foie	Protecteur

Tableau 1: Résumé des caractéristiques des lipoprotéines

Visuellement, on pourra les différencier par la réalisation d'une électrophorèse des lipoprotéines sériques (Figure 6). Cette technique est réalisable au laboratoire de biologie médicale. Elle permettra de mettre en évidence les chylomicrons, les HDL, les LDL et les VLDL. Les lipoprotéines les plus denses migreront le plus loin sous l'influence du courant électrique appliqué au gel d'agarose. Après la migration, il sera nécessaire de colorer le milieu et de faire une analyse densitométrique pour quantifier les différentes fractions présentes. Cette technique permettra également de mettre en évidence des lipoprotéines normalement absentes, tel que les IDL. Même si cette technique n'est pas réalisée en routine au laboratoire, elle permet de poser le diagnostic d'une dyslipoprotéinémie et d'adapter le traitement au plus près du profil du patient[7].

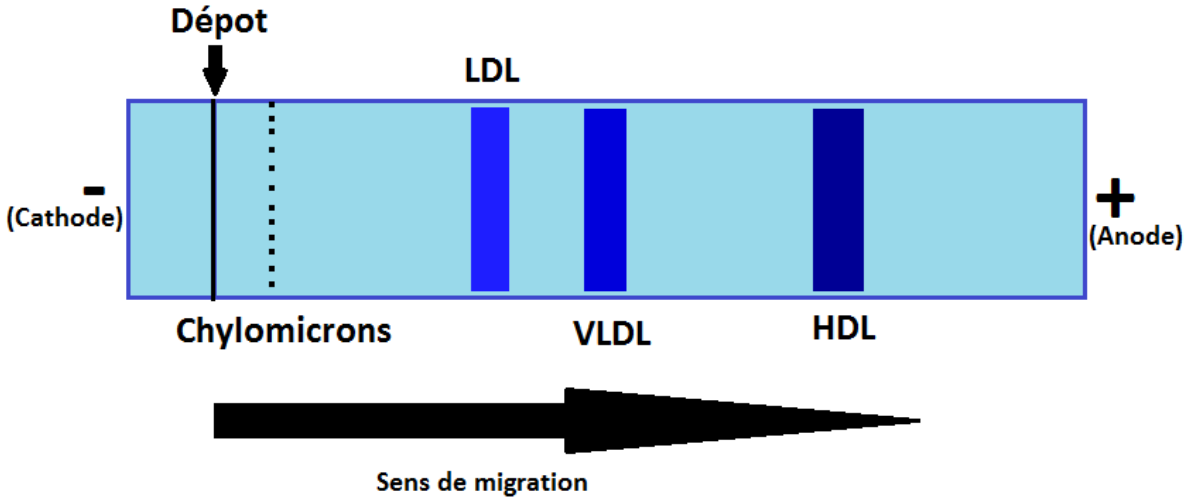


Figure 6: Lipidogramme sérique

Il existe une relation inversement proportionnelle entre la densité et la taille des lipoprotéines (Figure 7). L'augmentation de la densité est corrélée à l'augmentation de la quantité d'apolipoprotéines au sein de la lipoprotéine.

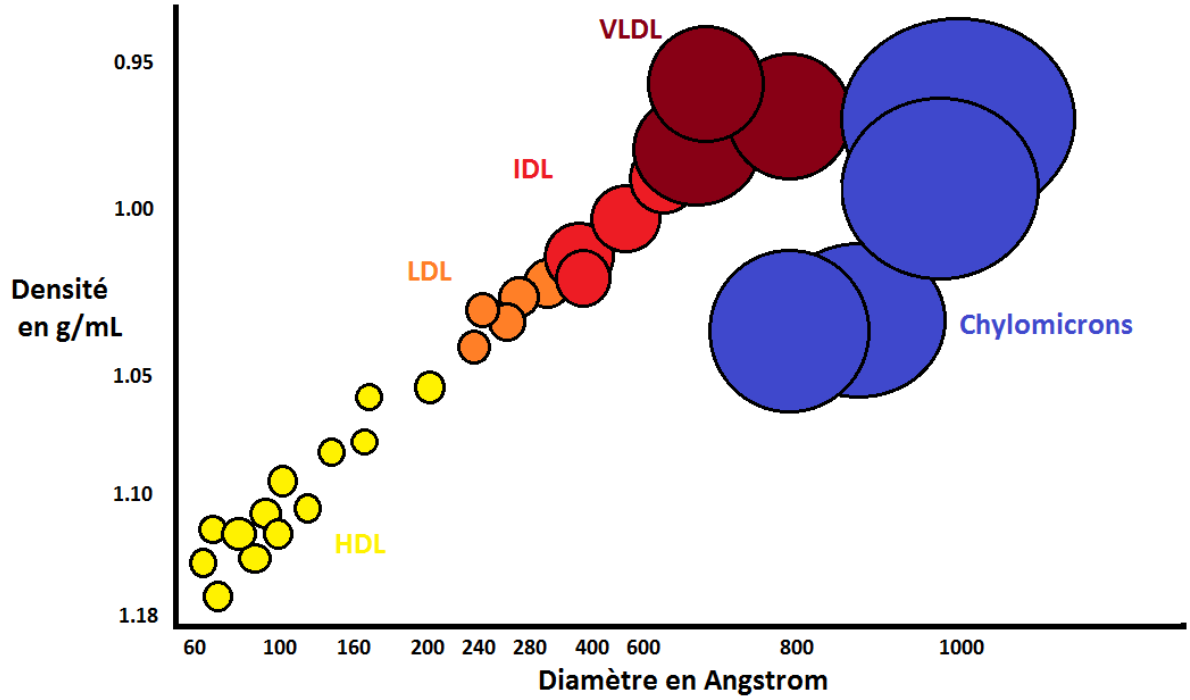


Figure 7: La relation Taille/Densité des lipoprotéines

a. Les HDL

La HDL (High Density Lipoprotein) est la moins volumineuse et la plus dense. Son rôle est de transporter le cholestérol (22%) des tissus vers le foie, c'est le transport rétrograde. Elle est sécrétée au niveau du foie ou de l'intestin, son origine provient de l'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL. Tout au long de son évolution, elle va se charger de plus en plus en cholestérol. C'est la lipoprotéine qui porte la plus grande proportion d'apolipoprotéines(50%), avec les Apo-A, Apo-C et apo-E. L'apo-A1 est majoritaire, elle est indispensable à l'activité de la LCAT qui va estérifier le cholestérol et permettre le retour du cholestérol vers le foie.

b. Les LDL

La LDL (Light Density Lipoprotein) est moins volumineuse et plus dense que l'IDL, elle en est directement issue grâce à l'action des lipases hépatiques. Son rôle est de transporter le cholestérol (50%) du foie vers les tissus, c'est le transport antérograde. Il porte également les apolipoprotéines

(25%) Apo-A, Apo-B et Apo-E. Les LDL sont très hétérogènes dans la distribution de leur taille et de leur densité, mais elles restent toutes très athérogènes.

c. Les IDL

La IDL (Intermediet Density Lipoprotein) est le résultat de l'action de la LPL sur la VLDL. Elle échange son Apo-C avec les HDL et les chylomicrons et elle porte majoritairement des lipides (85%). Elle porte également des apolipoprotéines en faibles quantités (15%), ce sont les apo-A, apo-B et apo-E.

d. Les VLDL

La VLDL (Very Light Density Lypoprotein) est moins volumineuse mais plus dense que les chylomicrons. Son rôle est de transporter les lipides vers les tissus périphériques, au cours de ce trajet il va y avoir de nombreuses réactions la transformant en IDL puis VLDL. Elle est riche en triglycérides endogènes(60%), c'est-à-dire ceux synthétisés par le foie où elle est produite. Il porte également une faible proportion (10%) d'apolipoprotéines Apo-A, Apo-B et Apo-E. C'est le précurseur de la IDL avant la transformation par la LPL.

e. Les chylomicrons

Le chylomicron est la lipoprotéine la plus volumineuse mais la moins dense, son rôle est de transporter les triglycérides exogènes aux tissus, c'est-à-dire ceux provenant de l'alimentation. Il est quasiment exclusivement constitué de lipides (98%). Il porte également une très faible quantité d' apolipoprotéines(2%), les Apo-A et Apo-B. Il est synthétisé dans les cellules épithéliales intestinales en période postprandiale grâce à l'association de lipides et d'Apo-B48. Dans le sérum, on le retrouvera en surface et au laboratoire on le mettra en évidence par un test de crémage.

C. Métabolisme des lipoprotéines

Au niveau du tube digestif, les lipides apportés par l'alimentation vont être émulsifiés par les sels biliaires. Cela constitue la voie exogène, elle va former des micelles permettant la dégradation des lipides complexes par les enzymes pancréatiques en lipides simples[8].

Les chylomicrons représentent cette voie exogène des lipoprotéines, leur synthèse se fait au niveau de l'intestin et chez le sujet sain elle n'a lieu qu'en période post prandiale à partir des lipides alimentaires. Une fois synthétisé, le chylomicron est sécrété dans la circulation où il subira un catabolisme intravasculaire puis hépatique. Au cours de ce catabolisme, il va libérer des acides gras, source utilisée pour produire de l'énergie dans la beta-oxydation.

Par la suite, ils sont absorbés au travers de la muqueuse intestinale et vont passer dans l'entérocyte où il y aura resynthèse de lipides. A partir du cholestérol, on obtiendra le cholestérol estérifié alors qu'on synthétisera des triglycérides à partir des acides gras et du glycérol.

C'est au sein de l'entérocyte qu'il y a adjonction des lipides sur l'Apo B48 via la MTP, cela correspond à la maturation du chylomicron qui sera constitué de: triglycérides, cholestérol et Apo-B48. Le catabolisme des chylomicrons est très rapide, en principe en 30 minutes maximum il y a destruction de tous les chylomicrons. C'est pourquoi dans le cadre d'une analyse de biologie médicale, on ne de doit pas les retrouver chez un sujet à jeun, si on en retrouve ce pourra être le signe d'une pathologie.

Par la suite, le chylomicron mature va être catabolisé par la LPL qui va libérer des acides gras qui seront consommés par le muscle ou stockés dans le tissu adipeux et du glycérol qui repartira vers le foie.

La LPL est située au niveau de l'endothélium vasculaire, elle hydrolyse tous les triglycérides portés par les lipoprotéines. Cette enzyme est activée par l'Apo-C2 et inhibée par l'Apo-C3, portées toutes les deux par les diverses lipoprotéines. De plus, cette enzyme est régulée par l'action de l'insuline qui favorise sa synthèse en période postprandiale.

Les VLDL sont d'origine endogène, leur synthèse est hépatique , elle va utiliser des lipides issus du tissu adipeux et du glucose circulant. La LPL va hydrolyser les triglycérides adipeux pour libérer des acides gras. C'est par l'action de la lipase que l'on va libérer des acides gras et l'insuline va permettre l'entrée de glucose dans l'hépatocyte. Les lipides ainsi assemblés vont être associés à la fraction protéique, l'apo-B100, via l'action de la MTP pour donner les VLDL. (Figure 8)

L'insuline est l'hormone hypoglycémiante régulant la glycémie mais elle possède également une action antilipolytique. Elle va donc s'opposer à la formation des VLDL et donc des LDL pro-athérogènes.

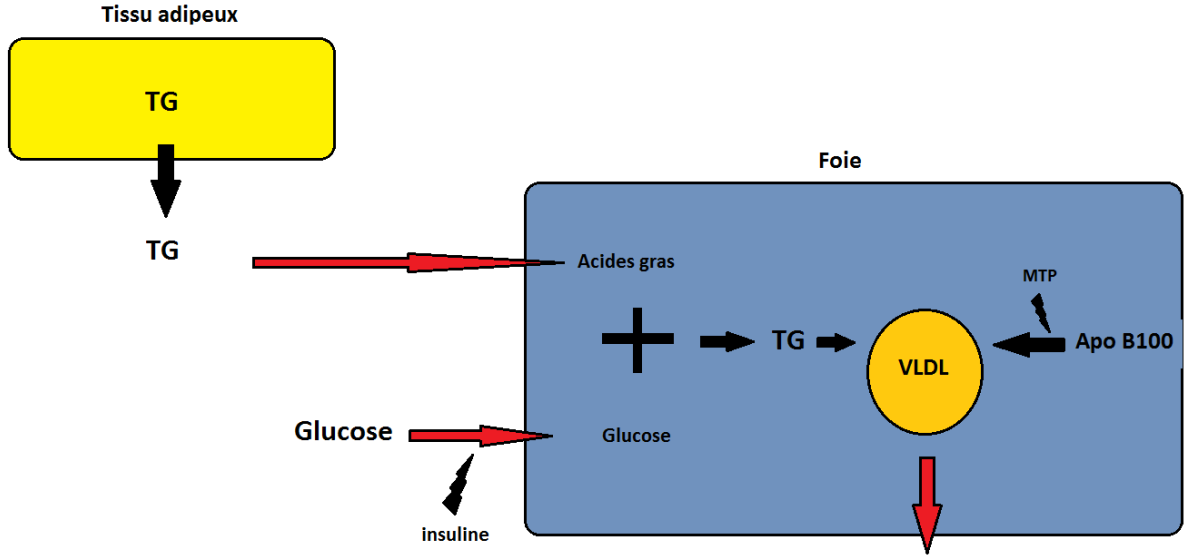


Figure 8: Schéma du métabolisme hépatique

La LPL effectue un catabolisme intravasculaire des VLDL, elle les hydrolyse en IDL puis en LDL via la lipase. C'est l'action conjointe de ces deux enzymes qui va être à l'origine de la production de LDL.

Les LDL sont issus du catabolisme des VLDL, mais leur catabolisme est intracellulaire à prédominance hépatique. Leur demi-vie est très longue, de l'ordre de plusieurs jours, cela est du à une faible affinité entre l'apo-B100 porté par les LDL et son récepteur présenté par l'hépatocyte. La fixation à la membrane va permettre l'endocytose du complexe LDL/récepteur puis sa dégradation par le système lysosomal qui libère: acides aminés, acides gras et cholestérol.

L'augmentation du cholestérol intracellulaire va provoquer plusieurs phénomènes(Figure 9):

- inhibition de la synthèse endogène du cholestérol par inhibition de l'HMG-CoA réductase,
- inhibition de la synthèse du récepteur au LDL, protégeant ainsi la cellule d'une absorption excessive,
- activation de l'estérification du cholestérol par L'ACAT, permettant ainsi son élimination par voie biliaire.

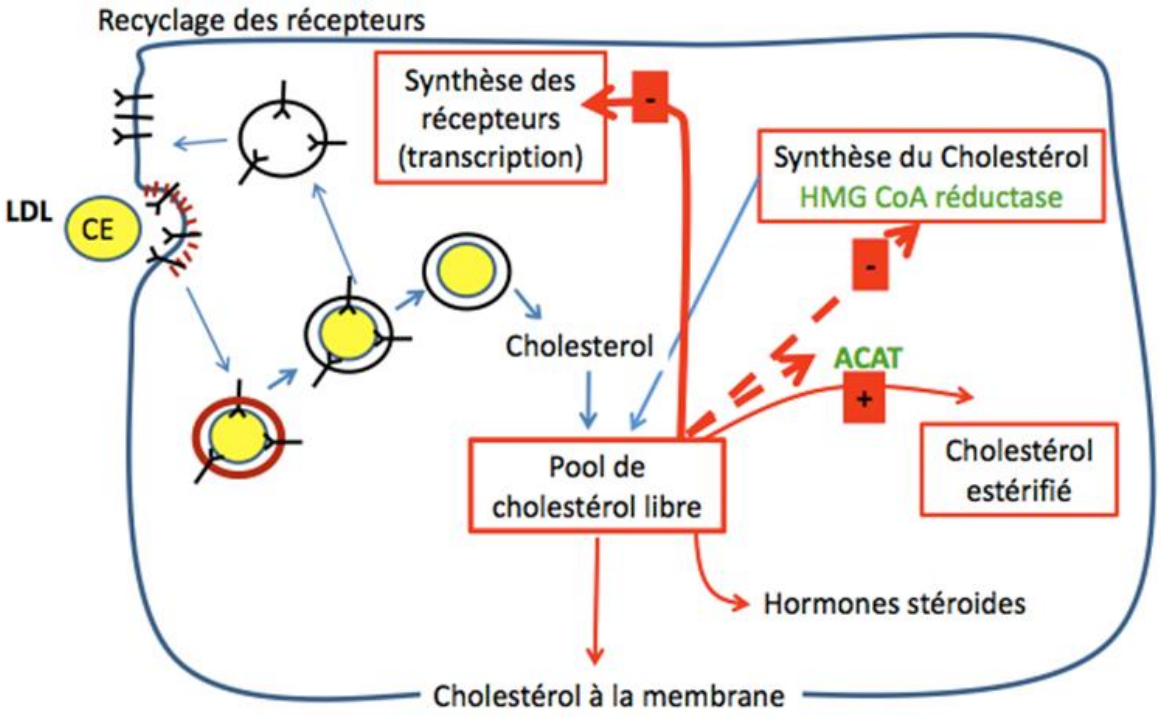


Figure 9: Rétrocontrôle exercé par les LDL non oxydés[4]

Le récepteur aux LDL est recyclé pour retourner à la membrane, mais la quantité de récepteurs va diminuer quand le taux de cholestérol intracellulaire sera élevé et réciproquement.

Quand le taux de LDL circulant sera trop élevé, ces lipoprotéines subiront un phénomène d'oxydation et changeront de conformation, les rendant ainsi incompatibles avec leur récepteur.

C'est cette oxydation des LDL qui constitue une étape déterminante dans le développement de la plaque d'athérome.

Elle se décompose en quatre phases:

- La première phase est l'initiation, les lipides constituants la lipoprotéine subissent des attaques radicalaires, préférentiellement dirigées sur les acides gras polyinsaturés. Ce sont leurs doubles liaisons qui les rend particulièrement vulnérables aux radicaux libres oxydants. Il est probable que la source des radicaux libres responsables soit intracellulaire.
- La seconde phase est la propagation du phénomène, les atteintes moléculaires infligées aux lipides se propagent aux autres lipides présents dans la lipoprotéine. Cette réaction en chaine est aléatoire et touche tous les lipides sans ordre déterminé.
- La troisième phase est le relargage, cela correspond à la dégradation et la libération des fragments lipidiques. Les peroxydes lipidiques néoformés vont s'accumuler, cela constitue un mécanisme directement cytotoxique dans un premier temps. Mais par la suite, les produits de dégradation vont être les plus délétères pour la lipoprotéine.
- En dernière phase, les aldéhydes formés par la dégradation des peroxydes vont se lier à l'apoprotéine B100 présente à la surface des LDL, modifiant ainsi sa conformation et son activité physiologique. La reconnaissance du LDL par l'hépatocyte fait intervenir cette Apo-B100, les LDL ne peuvent donc plus être internalisées[9].

Donc dans le cas d'une LDL oxydée, un autre récepteur devra intervenir: c'est le récepteur éboueur ou récepteur scavenger. Mais le catabolisme sera totalement différent et participera activement au mécanisme athéromateux.

Cette autre voie métabolique est pro-athérogène car il n'y a aucun rétrocontrôle:

- pas de réduction de synthèse de cholestérol,
- pas de réduction de l'expression des récepteurs scavenger, donc pas de limitation de l'absorption du cholestérol.

Les LDL constituent donc la lipoprotéine la plus athérogène, quand le taux sanguin de LDL dépasse la capacité du métabolisme normal, sinon le cholestérol va s'accumuler et créer la plaque d'athérome.

Les HDL sont essentiels dans le retour du cholestérol excédentaire dans les tissus périphériques vers le foie qui va le transformer en acides biliaires et permettra son élimination, donc contrairement au LDL, il a un rôle anti-athérogène. Tout au cours de leur métabolisme, les HDL naissantes vont se charger en cholestérol libre qui sera estérifié pour donner les HDL matures. Au départ, elles sont de faible densité et de forme discoïde, par la suite elles se chargent en cholestérol pour gagner en densité et devenir sphérique, c'est l'HDL mature.

En bout de circuit, ces HDL sont reconnues au niveau hépatique grâce à leur Apo-A1 mais il n'y aura pas d'endocytose, il va y avoir un échange qui va appauvrir progressivement en cholestérol la HDL. On revient ensuite au stade de HDL naissante et on redémarre le cycle. Dans le même temps, les HDL échangent du cholestérol estérifié avec les VLDL qui vont poursuivre leur propre métabolisme.

En conclusion il faudra clairement distinguer les différentes voies du métabolisme des lipoprotéines:

- La voie endogène, ayant lieu après au moins 8h de jeune, assure le transport des lipides depuis le foie vers les tissus, cela fait intervenir les VLDL synthétisés au niveau hépatique,
- la voie exogène, ayant lieu en période postprandiale, assure le transport des lipides depuis les intestins vers les tissus, cela fait intervenir les chylomicrons synthétisés au niveau intestinal,
- le transport inverse du cholestérol qui assure le transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie.

Les deux lipoprotéines majeures (Figure 10) sont les:

- HDL permettant l'élimination du cholestérol, elles sont anti-athérogènes,
- LDL qui en cas d'oxydation accumulent le cholestérol au niveau artériel, elles sont pro-athérogènes.

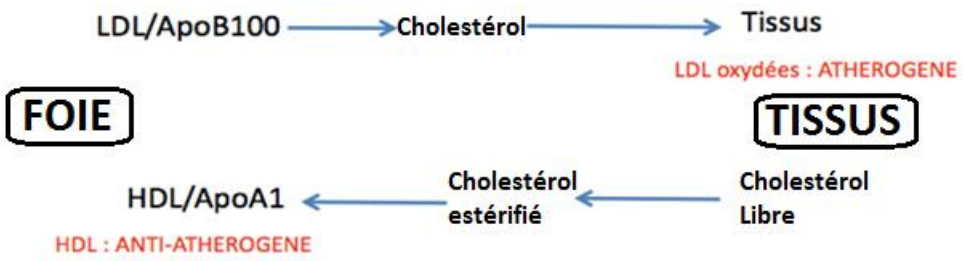


Figure 10:Schéma bilan des différences entre LDL et HDL

3.La genèse de l'athérosclérose

A. La structure vasculaire

A l'origine, l'athérosclérose est une lésion touchant le système sanguin et plus particulièrement les artères.

Les vaisseaux sanguins ont pour rôle de former un immense réseau permettant le transport du sang vers les différents organes, cela permet donc de faire circuler l'oxygène, les nutriments et les déchets métaboliques.

Les artères ainsi que les artérioles sont chargées de véhiculer le sang chargé en dioxygène aux tissus, elles ont pour point de départ le système cardiaque et pulmonaire.

Les veines et veinules sont chargées de ramener le sang appauvri en dioxygène, mais enrichi en dioxyde de carbone et autres produits issus des divers métabolismes vers le cœur et les poumons.

A l'interface artère/veine, on va trouver le réseau capillaire, ces capillaires sanguins forment un réseau de microcirculation intermédiaire. C'est à ce niveau que l'on trouve les différents tissus à

alimenter (organe, muscle, os...) par des échanges entre le sang et le milieu interstitiel baignant les cellules.

Tous les vaisseaux possèdent une même structure de base, mais on pourra observer des modifications au niveau de l'épaisseur des couches. Chaque vaisseau est composé de trois tuniques concentriques qui sont: l'adventice, la média et l'intima (Figure 11).

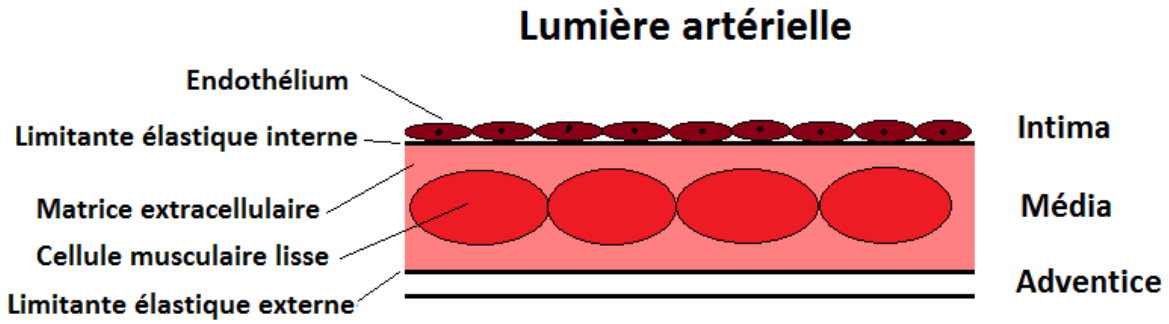


Figure 11: La structure artérielle

L'adventice est la tunique la plus externe: elle enveloppe les autres tuniques, permet de maintenir l'intégrité des vaisseaux sanguins et assure leur protection. Elle est constituée d'un mélange de fibres de collagène et de fibres élastiques. Son organisation est toujours la même, quelle que soit la nature du vaisseau.

La média est la tunique intermédiaire, c'est la partie la plus épaisse composant les vaisseaux sanguins. L'épaisseur importante de cette tunique est liée à la présence de nombreuses fibres musculaires lisses qui sont délimitées par deux sous-couches de fibres élastiques: les limitantes élastiques internes et externes. Mais au-delà de cette composition générale, il existe plusieurs compositions différentes de cette média qui va varier d'un point de vue quantitatif selon le type de vaisseaux. Pour une artère, la composante élastique augmente afin de supporter la pression exercée sur les parois lors de la systole ventriculaire, c'est ce que l'on nomme la compliance artérielle. Mais le problème est que lorsque l'artère vieillit, la composante élastique se réduit progressivement et provoque la rigidification de la paroi artérielle. Dans une artériole, la composante musculaire est majoritaire, elle va permettre la contraction ou la dilatation afin de réguler le degré de résistance périphérique et donc la pression artérielle. Chez un capillaire, les composantes élastiques et musculaires sont très réduites afin de faciliter les échanges avec le milieu extérieur.

L'intima est la tunique la plus interne et la plus fine, elle est en contact direct avec le sang. Elle est composée d'une monocouche de cellules que l'on appelle l'endothélium vasculaire et de tissu conjonctif.

Cependant, toutes ces cellules doivent également recevoir du dioxygène et des nutriments mais aussi rejeter leurs déchets[10]. Avec la proximité du sang circulant, les échanges se font directement la plupart du temps, mais lorsque le diamètre devient trop important, la nutrition de cellules externes nécessite l'intervention d'un autre réseau capillaire: le vaso-vasorum.

B. Le mécanisme athéromateux

L'athérosclérose est la cause principale des malades cardiovasculaires au monde, elle touche les vaisseaux sanguins et conduit à la formation de dépôts anormaux appelés athérome[11]. C'est une pathologie qui évolue sur plusieurs années voire plusieurs dizaines d'années, ce dépôt va augmenter progressivement, réduisant ainsi la lumière de l'artère et créer au final une ischémie.

La création de cette plaque d'athérome repose sur un équilibre entre les apports de cholestérol et son élimination. L'origine du cholestérol est alimentaire via l'absorption intestinale et endogène via l'action de l'HMG-CoA réductase. Il n'y a qu'un seul phénomène pour l'élimination du cholestérol, c'est le catabolisme hépatique par transformation en acides biliaires sous l'action de la 7-hydroxylase. Entre ces deux phénomènes, toutes les lipoprotéines interviennent pour les transporter entre les tissus périphériques et le foie.

L'athérosclérose évolue sur plusieurs dizaines d'années, mais on peut observer des lésions primitives dès la première décennie de vie. Son développement est préférentiel au niveau des courbures artérielles. Il existe des zones plus favorables à son développement (coronaires, artères cérébrales et fémorales...) alors que d'autres sont plus souvent épargnées sans raison apparente.

On peut décomposer l'évolution de cette plaque en plusieurs stades: la strie lipidique, la plaque fibreuse puis la plaque compliquée.

Le premier stade est la strie lipidique, elle est causée par l'accumulation de lipides dans la paroi de l'artère provoquant un épaississement de l'intima. Les monocytes circulants vont profiter d'un dysfonctionnement des cellules endothéliales pour intégrer la paroi de l'artère. L'endothélium produit diverses substances modulant son fonctionnement dont le monoxyde d'azote (NO) qui est la molécule impliquée dans la création de la plaque athéromateuse.

Le NO est la plus importante des substances synthétisées, elle possède plusieurs effets bénéfiques:

- stimulation de la prolifération endothéliale afin de permettre la réparation d'une section agressée de l'endothélium,
- inhibition de l'agrégation plaquettaire sur l'endothélium,
- vasodilatation du vaisseau par inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses,
- diminution de l'oxydation des LDL par un effet antioxydant local[12].

De nombreux événements peuvent affecter la fonction endothéliale, cela diminue la production de NO et donc ses effets protecteurs. On verra par la suite les divers facteurs de risques affectant ce système protecteur contre l'athérosclérose.

Les LDL s'oxydent au niveau de cet endothélium et de l'intima, ces lipoprotéines altérées favorisent le recrutement des monocytes circulant. Ces cellules immunitaires se différencient en macrophage sous l'effet des facteurs de croissance libérés par les cellules musculaires lisses et il va y avoir phagocytose des LDL oxydés. A force de phagocyter les LDL, les macrophages vont se transformer en cellules spumeuses. Ces lipoprotéines modifiées possèdent une action toxique sur l'endothélium et favorisent la libération de facteurs chimiotactiques par les macrophages. Ensuite, ces cellules chargées en lipides vont intégrer par diapédèse la paroi artérielle et vont coloniser l'intima. Une fois

la différenciation en macrophage réalisée, les cellules spumeuses libèrent des cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1 et TNF alpha) qui vont amplifier la perméabilité des cellules endothéliales et donc la création de nouvelles cellules spumeuses[13].

C'est l'accumulation de ces cellules qui va créer la strie lipidique (Figure 12), ce phénomène peut démarrer très tôt. En plus des lipides intracellulaires, on pourra observer l'apparition de dépôts extracellulaires de lipides, c'est l'association des lipides internes et externes qui va former le centre athéromateux de la plaque.

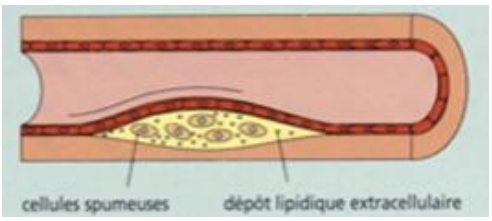


Figure 12: La strie lipidique[2]

Dans le cas d'une production normale de NO, l'endothélium empêche l'adhésion et la transformation des monocytes sanguins en macrophages tissulaires. Mais dans le cas d'une dysfonction endothéliale associée à un taux de LDL oxydé circulant élevé, les cellules endothéliales expriment à leur surface des marqueurs d'adhésion cellulaire fixant les monocytes. La perméabilité endothéliale permet le passage des lipoprotéines et des cellules immunitaires. Sous l'influence de messagers chimiotactiques, comme le MCP-1, les monocytes traversent l'endothélium et se différencient en macrophages via l'action de la cytokine M-CSF. La transformation en cellules spumeuses va intervenir progressivement lors de l'internalisation des LDL oxydés via l'action des récepteurs scavengers.

Le noyau lipidique de la plaque est formé de cholestérol libre extracellulaire et de cholestérol estérifié contenus dans les cellules spumeuses qui vont entrer en apoptose par la suite. La croissance progressive de ce noyau va dépendre de ses interactions avec le microenvironnement local. Il existe un système d'épuration du cholestérol au sein de la paroi artérielle, mais il est très rapidement dépassé en l'absence de correction du taux sanguin de LDL.

La plaque d'athérome se forme alors à l'intérieur de l'intima de la paroi artérielle. L'épaississement de la paroi provient d'une prolifération cellulaire synthétisant des fibres de collagène associé à des dépôts graisseux constitués de cholestérol estérifié. Avec le temps, le cœur lipidique augmente ce qui va réduire progressivement la lumière des vaisseaux. En plus du phénomène athéromateux, les plaquettes ont tendance à se fixer à la zone lésée ce qui contribue à réduire encore un peu plus la lumière vasculaire. Il va alors se créer un lien étroit entre athérosclérose et thrombose, car on observera souvent une ulcération de la plaque générant l'agrégation plaquettaire puis un accident vasculaire aigu.

En cas de dyslipidémie non contrôlée, la plaque va évoluer vers une plaque fibreuse (Figure 13) constituée de cellules spumeuses, d'un cœur lipidique, de cellules musculaires lisses et d'un amas de matrice extracellulaire. La chape fibreuse, est uniquement constituée de cellules musculaires lisses provenant de la media et de matrice extracellulaire.

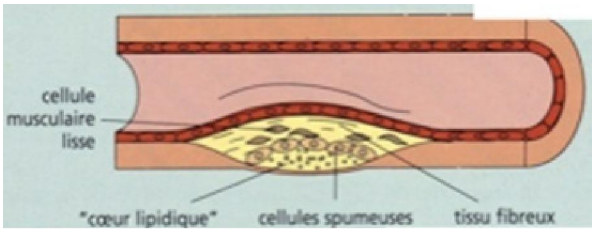


Figure 13: La plaque fibreuse[2]

Ce second stade est marqué par la migration de cellules musculaires lisses de l'intima vers la média. Ce phénomène est favorisé par la sécrétion importante de substances chimiotactiques, s'effectuant sur un mode autocrine. Ce mode de prolifération ne nécessite aucune intervention extérieure, les cellules auto-entretiennent la mitose et le recrutement. Par la suite, il se produit une hypertrophie cellulaire avec une production massive de matrice extracellulaire constituée de: collagène, protéoglycanes, élastine et glycoprotéines. C'est l'association de prolifération cellulaire et de synthèse protéique qui provoque la fibrose et l'augmentation du volume de la plaque.

C'est à ce stade que la plaque athéromateuse va devenir dangereuse et cela dépendra de la composition de la chape fibreuse. Le stade suivant est la plaque compliquée (Figure 14), il se produit une calcification de la paroi avec l'apparition de nombreuses cellules inflammatoires voire d'un thrombus. On différenciera la plaque compliquée stable de la plaque compliquée instable, mais cela dépendra de sa composition.

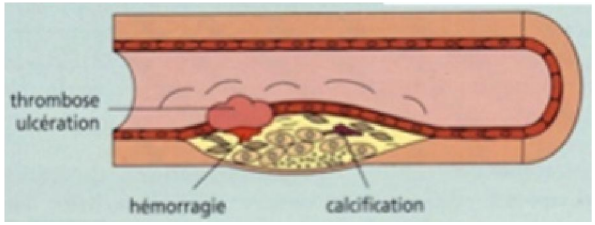


Figure 14: La plaque compliquée[2]

La plaque compliquée stable sera constituée d'une chape fibreuse épaisse et de peu de cellules inflammatoires, le cœur lipidique sera réduit assurant ainsi une certaine intégrité à la structure. Au contraire, une plaque instable possède de nombreuses cellules inflammatoires et une chape fibreuse très fine associée à un cœur lipidique très important. L'amincissement progressif de la chape fibreuse s'effectue par absorption de cholestérol et libération de cytokines pro-inflammatoires. Plus la chape sera constituée de matrice extracellulaire, plus elle sera solide et restera stable malgré les différents événements traumatiques.

En dernier lieu, on observera la plaque instable ou compliquée qui constituera un réel danger, elle pourra se rompre en quelques instants. La transformation en plaque compliquée est le résultat de plusieurs phénomènes inflammatoires locaux comme la thrombose ou une calcification (Figure 15). On pourra observer différents facteurs déclenchant, intrinsèques comme un effort violent ou une poussée hypertensive ,mais aussi intrinsèque comme une apoptose de cellules musculaires lisses ou

un relargage de protéases par les macrophages. Cette rupture sera très souvent associée à une thrombose. En effet la lésion artérielle provoquée par la rupture ou la fissuration provoquera un phénomène secondaire d'agrégation plaquettaire obturant encore un peu plus les vaisseaux sanguins[14].

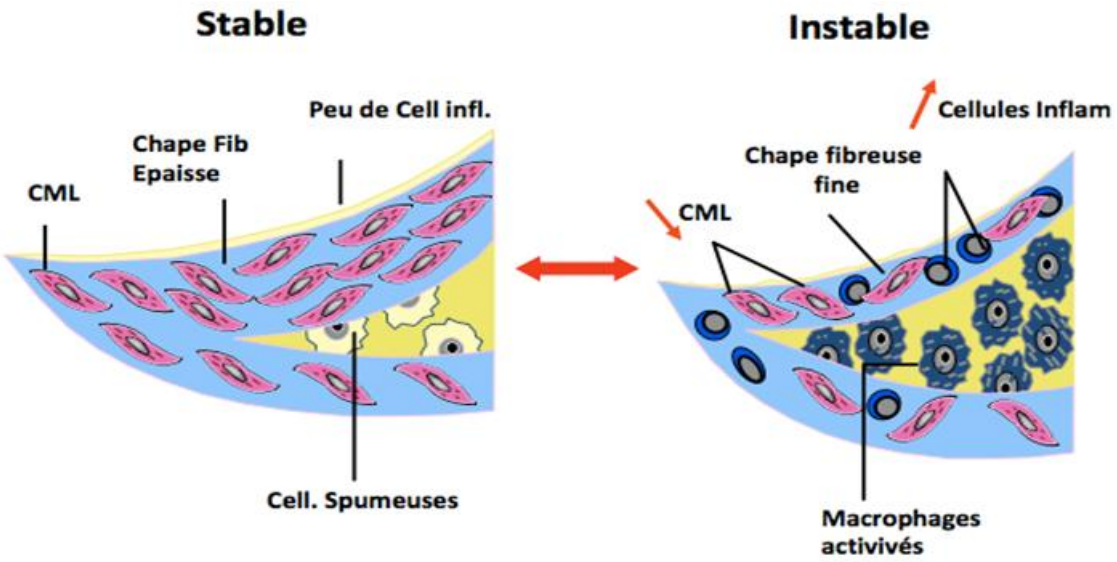


Figure 15: Comparatif plaque stable vs plaque instable[2]

C. La rupture de plaque

Les plaques instables sont de haut potentiel de création d'une occlusion, cette rupture s'effectue par fissuration ou ulcération. Cette complication grave constitue un véritable défi en matière de prévention, il est capital de pouvoir prévoir cet accident vasculaire, alors qu'un autre enjeu est de trouver un moyen de réduire les risques de rupture. Le problème est que ces événements occlusifs peuvent apparaître même en présence de lésions non significatives, les rendant ainsi peu prévisibles[15].

Il faut également signaler qu'en plus de la rupture de plaque, il a été mis en évidence un autre mécanisme: l'érosion de plaque sans rupture.

La composition de la plaque joue également un rôle important dans sa capacité à s'ulcérer. Ce sont les lésions dites "molles" qui sont le plus haut potentiel de rupture. Ce sont celles qui ont le cœur lipidique le plus important, la chape fibreuse la plus fine et de nombreuses cellules inflammatoires.

La rupture de la plaque est favorisée par une augmentation des forces de cisaillement associée à une contraction des cellules musculaires lisses au point le plus fragile. Généralement le point de rupture est situé à la jonction entre la chape fibreuse recouvrant le noyau lipidique et la section artérielle saine. C'est à ce niveau que l'on retrouve le plus de cellules inflammatoires, ce sont ces macrophages activés qui vont fragiliser la matrice extracellulaire et donc la plaque. Les substances libérées sont des radicaux libres et des protéases comme des élastases et des collagénases, l'association de ces espèces chimiques digère progressivement la matrice extracellulaire.

La profondeur de rupture de la plaque est un facteur important influençant grandement la formation du thrombus associé. Généralement c'est l'exposition du collagène qui va provoquer rapidement l'agrégation plaquettaire. De plus, c'est la jonction proximale de la plaque qui constitue la zone la plus intense d'agrégation plaquettaire car c'est la première à être exposée au flux sanguin.

Dès la fixation des premières plaquettes, le thrombus va évoluer rapidement de deux manières différentes. Soit il va recruter de nouvelles plaquettes sur le lieu de la plaque, alors le thrombus va provoquer une occlusion complète de l'artère impliquant une hypoxie en aval de cette zone. Ou alors le segment d'insertion du thrombus dans la plaque va céder et le libérer dans la circulation, cela provoque une embolie pouvant obstruer au moins partiellement le courant sanguin.

Il existe également un cas beaucoup plus rare où la fissure est tellement profonde qu'elle atteint le cœur lipidique de la plaque. A ce moment là c'est le mélange athéromateux, constitué de lipides, de cellules spumeuses et de matrice extracellulaire, qui va constituer les emboles et pouvoir obstruer les vaisseaux en aval.

4.La thrombose associée ou athérothrombose

L'intégrité de l'endothélium est indispensable à une absence de thrombose vasculaire, mais la formation d'un thrombus peut intervenir en l'absence de dysfonction endothéliale, comme dans la fibrillation auriculaire par exemple.

L'endothélium est constitué d'une couche de cellules endothéliales athrombogènes, il est supporté par le sous-endothélium formé d'une lame basale et d'une lame réticulée[16]. Ces lames sont constituées de collagène, de protéoglycanes et d'acide hyaluronique, à la différence de l'endothélium, cette partie est très thrombogène.

Toute lésion vasculaire va exposer le sous-endothélium, le processus de réparation va démarrer en prenant pour point de fixation la zone exposée au flux sanguin. Ce processus de réparation est ce que l'on appelle l'hémostase, elle permet de stopper toute fuite sanguine et la cicatrisation des tissus lésés.

Toute lésion vasculaire va provoquer plusieurs mécanismes, en premier lieu le système nerveux va provoquer une vasoconstriction permettant de réduire localement le flux sanguin et donc la fuite. C'est la média contenant les cellules musculaires lisses et innervée par le système sympathique, qui provoquera une vasoconstriction via une réponse adrénergique.

A. L'hémostase

L'hémostase est un terme regroupant toutes les phases de la coagulation: l'hémostase primaire, l'hémostase secondaire et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire correspond en réalité au premier événement mis en œuvre par le système circulatoire pour colmater la brèche vasculaire.

Ce sont les plaquettes qui vont initier la cicatrisation, elles déferlent en permanence dans le courant sanguin, elles vont très rapidement adhérer à la lésion vasculaire. Les plaquettes vont entrer en contact avec la paroi vasculaire via l'intervention du facteur de Von Willebrand, ce pontage fait intervenir la glycoprotéine Ib plaquettaire.

Les stimuli libérés au niveau de la brèche vasculaire vont provoquer l'activation des plaquettes[17] (Figure 16) environnantes qui vont exprimer un nouveau complexe de récepteurs membranaires, Gp IIb-IIIa. Il sera alors possible de se fixer au sous-endothélium via l'interaction avec le collagène et la fibronectine.



Figure 16: Comparaison plaquette non activées vs activées[86]

L'activation plaquettaire provoque la libération de nombreuses granules contenant notamment du calcium et de l'ADP, cela permet donc d'activer et de recruter encore plus de plaquettes. Dans le même temps, les phospholipides membranaires des plaquettes synthétisent du thromboxane A2 dérivé de l'acide arachidonique via l'intervention des cyclo-oxygénase. Ce nouveau messager est à la fois un agent proagrégant et un puissant vasoconstricteur.

En résumé, les plaquettes s'agrègent les unes aux autres en faisant intervenir tous les récepteurs capables de se lier à la brèche vasculaire. Ces phénomènes d'adhésion et d'agrégation conduisent à la formation du clou plaquettaire aussi appelé thrombus rouge.

L'hémostase primaire sera explorée par deux tests: la numération plaquettaire et le temps de saignement. Par exemple avec un allongement du temps de saignement, on pourra alors diagnostiquer plusieurs pathologies comme une thrombopénie ou une maladie de Willebrand.

Ce premier complexe obstruant la lésion vasculaire est peu résistant, il est donc nécessaire de le renforcer, notamment en activant le fibrinogène. Il va se dérouler toute une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation du thrombus blanc, c'est l'hémostase secondaire.

L'hémostase secondaire correspond à la cascade de la coagulation faisant interagir douze facteurs protéiques de demi-vie et concentrations différentes.(Tableau 2).

Facteur	Nom usuel	Vitamine K dépendant	1/2 vie (heures)
I	Fibrinogène	-	120
II	Prothrombine	+	70
III	Thromboplastine/facteur tissulaire	-	/
IV	Calcium ionisé	-	/
V	Proaccélérine	-	25
VI	Accelérine	-	/
VII	Proconvertine	+	5
VIII	Anti-hémophilique A	-	15
IX	Anti-hémophilique B	+	20
X	Stuart	+	40
XI	Rosenthal	-	60
XII	Hageman	-	50
XIII	Stabilisant de fibrine	-	150

Tableau 2: Les facteurs de la coagulation

Tous les facteurs sont présents dans le plasma sous forme inactive, à chaque étape de la cascade les précurseurs (ou zymogènes) inactifs sont transformés en facteurs actifs qui pourront activer le zymogène suivant[18]. Ces activations successives se font par clivage protéolytique, l'initiation de la cascade est permise par les facteurs tissulaires libérés lors de la lésion endothéliale (Figure 17).

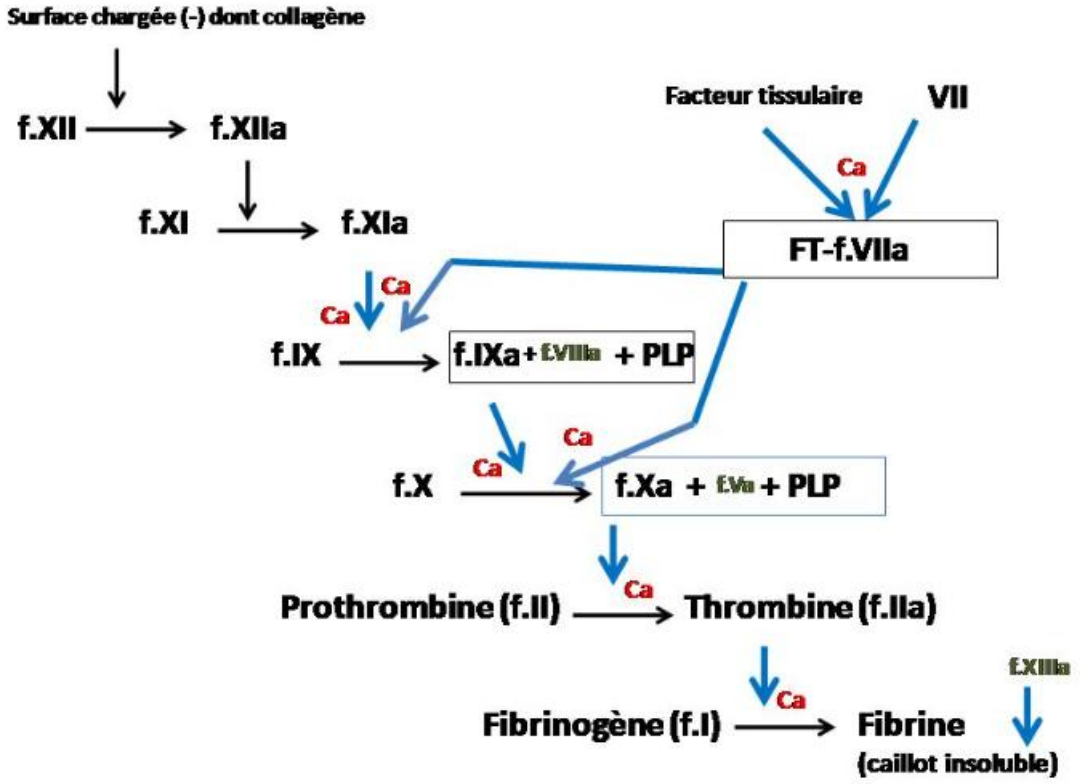


Figure 17: Cascade de la coagulation[87]

Tous les facteurs de la coagulation ont une synthèse hépatique, le foie sera donc l'organe impliqué en amont de la coagulation à proprement parlé. Les facteurs II, VII, IX et X sont dépendants de la vitamine K. En effet, au niveau hépatique, ils subissent une réaction de carboxylation qui va permettre la coagulation.

La coagulation peut emprunter deux voies:

- la voie extrinsèque ou exogène, implique que les tissus ou la paroi vasculaire présente le facteur tissulaire au courant sanguin, c'est le facteur VII qui démarre cette voie de coagulation
- la voie intrinsèque ou endogène, se déclenche lorsque le plasma entre en contact avec une surface chargée négativement, c'est le facteur XII qui démarre cette voie de coagulation.

En cas d'athérosclérose, c'est la voie exogène qui va se mettre en marche, le facteur VII fixe le facteur tissulaire libéré au moment de lésion endothéliale. Pour être actif, le facteur VII doit impérativement rester fixé au facteur tissulaire, par la suite il va y avoir activation des facteurs IX et X.

A partir de l'activation du facteur X, on entre dans la voie commune et terminale de la coagulation. A ce moment-là on va générer de la thrombine qui va transformer le fibrinogène en réseau structuré de fibrine et mettre en place du thrombus blanc.

Dans le cadre du suivi de certains traitements anticoagulants, en biologie médicale on évalue l'efficacité par la mesure du Ratio International Normalisé ou INR. Cette donnée est en réalité une mesure du taux de prothrombine (TP) modulé par l'Indice de Sensibilité International (ISI) qui dépend du réactif utilisé.

$$INR = \left(\frac{TP_{patient}}{TP_{référence}}\right)^{ISI}$$

Il est à noter qu'il existe également plusieurs facteurs inhibant la coagulation, ce sont: la protéine C, la protéine S et l'antithrombine III. Cela permet une régulation de ce mécanisme en maintenant localisé le thrombus sur la brèche vasculaire et évite l'extension systémique. Les protéines C et S sont des facteurs vitamine K dépendants, elles inhibent la coagulation en bloquant les facteurs Va et VIIIa. L'antithrombine III est anticoagulante par inactivation de la thrombine et du facteur Xa, on va pouvoir renforcer l'affinité en utilisant les traitements à base d'héparine. L'existence d'un déficit en ces protéines anticoagulantes va favoriser la survenue de thromboses veineuses. Ces déficits représentent environ 10% de la population générale.

L'hémostase secondaire sera explorée par deux tests de coagulation, on évalue la voie exogène par le taux de prothrombine ou temps de Quick et la voie endogène est explorée par le temps de céphaline activée.

La dernière phase de la coagulation est la fibrinolyse, c'est la phase de destruction du thrombus, intervenant par lyse du caillot de fibrine. Ce système fibrinolytique repose sur l'activation du plasminogène en plasmine via un facteur tissulaire et l'urokinase qui exercent une protéolyse limitée sur la partie proximale du zymogène. La plasmine détruit le caillot de fibrine par une action

protéolytique et libère dans le flux sanguin des produits de dégradation soluble facilement éliminés au niveau rénal.

L'hémostase est donc un équilibre permanent entre des facteurs coagulants et d'autres anticoagulants, cet équilibre est finement régulé par divers événements. Ce sont les lésions vasculaires, l'insuffisance hépatique, des anomalies génétiques ou encore les traitements médicamenteux qui vont faire pencher la balance vers la coagulation ou son absence.

B. L'athérothrombose

L'athérothrombose est l'association d'une ulcération imprévisible de la plaque athéromateuse et d'une activation plaquettaire conduisant à la formation d'un thrombus. L'athérothrombose constitue donc la complication thrombotique majeure de l'athérosclérose. La caractéristique principale de l'athérothrombose est une progression lente permanente touchant préférentiellement les artères de moyen et gros calibre, ce mécanisme s'étend sur plusieurs dizaines d'années.

Les plaques d'athérome instables vont subir des ruptures ou des ulcérations conduisant à la formation du thrombus blanc riche en plaquettes. Cet agrégat plaquettaire est susceptible de provoquer l'obstruction partielle voire complète de l'artère et de générer une symptomatologie ischémique comme le SCA, l'AVC ou l'AOMI.

L'athérothrombose est une pathologie systémique, elle est susceptible de toucher divers territoires, dont les plus fréquemment concernés sont le myocarde, le cerveau et le membre inférieur. Tout patient ayant un potentiel athérothrombotique doit être considéré comme un patient à haut risque vasculaire[19].

5.Les facteurs de risque

Les facteurs de risque de l'athérosclérose ,ou d'une maladie en général, représentent les éléments favorisant sa survenue car il est impossible de définir une cause unique responsable de l'apparition de la maladie. Des études épidémiologiques rétrospectives et prospectives menées sur un grand nombre de sujets ont permis d'associer diverses situations ou pathologies à l'apparition de l'athérosclérose[20].

Pour affirmer avec certitude l'existence d'un lien entre l'athérosclérose et un facteur de risque, il doit exister une relation mathématique statistique forte retrouvée dans plusieurs études et aussi une explication scientifique du lien de causalité. De plus on doit également prouver que la suppression du facteur devient une situation préventive de l'apparition de la maladie.

Très fréquemment on pourra observer la coexistence de plusieurs facteurs de risque chez le patient, certains ne seront cependant pas corrigeables car indissociables du patient. Il est noté que lorsqu'un patient présente plusieurs facteurs de risque, l'augmentation du risque n'est pas additive mais

synergique c'est-à-dire que chaque facteur de risque augmente le risque provoqué par les autres et réciproquement.

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'évaluer systématiquement le risque cardiovasculaire afin de procéder à une prise en charge hygiéno-diététique et médicale la plus adaptée au profil du patient.

A. Les facteurs de risque modifiable

a. Le surpoids et l'obésité

Le surpoids et l'obésité sont définis comme une accumulation anormale et excessive de graisses pouvant nuire à la santé. L'obésité est très généralement liée à un déséquilibre entre les apports et les dépenses caloriques, cela sera donc lié au manque d'exercice physique et à la sédentarité. En 2014, dans le monde on comptabilisait près 1.9 milliard d'individus en surpoids et 500 millions en situation d'obésité. Autrefois, ce trouble était réservé aux pays industrialisés mais désormais il se généralise dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Cette affection touche même les jeunes enfants, cela va augmenter le risque de survenue d'incidents cardiovasculaires et de diabète. En 2015, on estimait que 42 millions des enfants de moins de 5 ans sont en surpoids[21].

Il est très important de comprendre que le poids est influencé par l'environnement de l'individu c'est-à- dire l'agriculture, l'urbanisation et l'éducation, cela va forcement impacter le patient en terme d'alimentation et de pratique physique.

Le surpoids ou l'obésité sont évalués par le calcul de l'indice de masse corporelle ou IMC.

$$\boldsymbol{IMC = \frac{Masse\ en\ Kg}{Taille^2 en\ m^2}}$$

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on considère un individu en surpoids à partir d'un IMC de 25kg/m² et obèse à partir d'un IMC de 30. On catégorisera également le stade de l'obésité: modérée, sévère ou morbide.

Selon la dernière étude datant de 2009, en France 31.9% des individus de plus 18 ans présentent un surpoids et 14.5% sont obèses. Par extrapolation on estime que l'obésité pourrait toucher 45% des adultes en 2021 (enquête OBEpi, Roche 2009).

Ce chiffre est particulièrement inquiétant car on sait que le surpoids et l'obésité potentialisent les autres facteurs de risque et peuvent favoriser l'apparition de pathologies associées.

b. La sédentarité

L'exercice physique est une donnée importante dans la prévention des maladies cardiovasculaires et respiratoires. En effet, cela permet d'augmenter la capacité cardiorespiratoire et en prévention secondaire on renforcera le développement de la collatéralité.

Il faut aussi signaler que l'exercice physique va renforcer le métabolisme basal notamment dans le cadre du diabète où cela permet de lutter contre l'hyperglycémie et augmente la sensibilité des cellules à l'insuline.

L'infarctus du myocarde est multiplié par 2 chez les individus sédentaires, il est donc recommandé de pratiquer une activité physique adaptée à sa condition physique 2 à 3 fois par semaine. Pour les individus les plus inactifs, on conseillera de commencer par au moins 30 minutes de marche quotidienne.

Il est important de signaler que la régularité de l'effort est beaucoup plus importante que son intensité.

c. Le tabagisme

L'étude Framingham est une étude épidémiologique prospective majeure, débutée en 1947 aux Etats-Unis. Cette cohorte comportait plus de cinq mille sujets, elle perdure aujourd'hui et étudie actuellement la troisième génération de sujets. Selon cette étude[35], la consommation de tabac multiplie par deux le risque d'atteinte coronaire; le sexe ou le type de tabac (cigare, pipe ou cigarette) n'influence en rien ce chiffre. L'arrêt du tabac n'entraîne pas immédiatement une réduction du risque cardiovasculaire. C'est au bout de plusieurs années que l'on observe une diminution progressive de ce risque. Le tabac affecte la fonction endothéliale, il réduit la capacité à libérer du monoxyde d'azote, par conséquent il augmente l'agrégation plaquettaire et réduit la cicatrisation de l'endothélium[22].

Le tabac est athérogène par plusieurs mécanismes:

- l'augmentation de la perméabilité de l'endothélium vasculaire aux lipoprotéines
- la nicotine favorise la stagnation des lipoprotéines au sein de la paroi vasculaire
- un rôle thrombotique par son effet production de thromboxane A2 et une augmentation de l'agrégation des plaquettes
- la diminution de l'HDL cholestérol

Selon l'INPES, le tabagisme constitue la première cause de mortalité évitable en France, en plus d'être considéré comme responsable de 90% des cancers du poumon, il provoque également des morts prématurées et aggrave certaines pathologies.

On évalue son risque relatif à 5 pour le SCA et à 2 pour l'AOMI, il est très important de souligner que ce risque relatif est présent également chez les fumeurs passifs. Le risque est proportionnel à l'exposition au tabac, cette exposition est évaluée en paquets-année (PA). Cette unité correspond au nombre de paquets (un paquet correspond à 20 cigarettes) fumés sur une période de un an. Par exemple 10 cigarettes fumées quotidiennement pendant 20 ans correspond à 10PA.

D'après tabac-info-service, qui constitue le service de référence dans ce domaine, en 2016 il existe 16 millions de fumeurs en France et cela touche également les jeunes dès l'âge 15 ans dont près d'un tiers sont déjà fumeurs. Il est toutefois important de signaler que malgré de nombreuses campagnes de prévention et des hausses de prix importantes le nombre de fumeurs reste globalement stable.

Cependant la lutte contre le tabac conserve également quelques victoires comme "le mois sans tabac" qui a remporté un vif succès avec plus de 180 000 inscrits devenant de potentiels non fumeurs. Il est tout de même impossible de connaître avec certitude l'efficacité de ce dispositif, mais cette opération va être reconduite pour le mois de novembre 2017.

d. L'hypertension artérielle ou HTA

Il existe un lien fort entre l'élévation des pressions systoliques et diastoliques avec l'athérosclérose, de plus on ne retrouve pas de valeur maximale pour l'élévation du risque. Selon l'étude de Framingham[35] de 1957, la survenue d'un événement cardiovasculaire est multipliée par deux lorsqu'on passe d'une pression artérielle systolique de 135mmHg à 180mmHg.

Ce risque provient du fait qu'une augmentation de la pression artérielle augmente également les forces de cisaillement dans la lumière vasculaire et provoque l'apparition d'un flux sanguin turbulent favorisant la production de la matrice extracellulaire et l'adhésion des monocytes circulant à la surface de l'endothélium.

Le diagnostic d'hypertension (Tableau 3) ne peut être posé en une seule mesure de la pression artérielle, cela nécessite au moins deux mesures au cours de trois consultations médicales successives sur une période maximale de 6 mois. Les mesures relevées vont permettre de déterminer le grade de l'hypertension et donc d'utiliser un traitement adapté. En cas d'hypertension de très haut grade ou de crise hypertensive, on mettra en place en urgence un traitement par voie intraveineuse.

Dans certains cas il sera plus judicieux de mettre en place une Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA). Ce dispositif permet une mesure continue sur 24 heures, il permet d'observer les variations de la pression artérielle lors d'un cycle nycthéméral, mais aussi de s'affranchir de l'effet blouse blanche. A cause de son port prolongé, l'utilisation de cet appareillage est parfois compliquée pour le patient mais les résultats obtenus sont au plus proche de la réalité et permettent la mise en place d'un traitement optimal.

	Pression systolique (mm Hg)		Pression diastolique (mm Hg)
Optimale	<120	et	<80
Tension normale	120-129	et/ou	80-84
Normale haute	130-139	et/ou	85-89
Hypertension grade 1	140-159	et/ou	90-99
Hypertension grade 2	160-179	et/ou	100-109
Hypertension grade 3	>180	et/ou	>110

Tableau 3: L'hypertension et ses différents stades

En France 20% des adultes souffrent d'hypertension, mais on estime que seulement la moitié des patients hypertendus sont au courant de leur pathologie et seulement la moitié des patients traités présentent une tension bien contrôlée. Plus l'âge augmente plus la prévalence de l'hypertension augmente, elle est de 40% à partir de 65 ans et pourra atteindre 90% chez les individus de plus de 85 ans.

L'hypertension artérielle possède un lien direct avec la survenue d'accidents cardiovasculaires sans que le risque ne puisse disparaître. On pourra estimer le risque cardiovasculaire en fonction du stade d'hypertension et du nombre de facteurs de risque associés.

e. Le diabète

Cette pathologie est diagnostiquée après deux dosages de glycémie supérieure à 7 mmol/L lors de deux examens successifs, ces tests doivent être réalisés après un jeûne d'au moins 8 heures. Cette méthode de dépistage signe l'incapacité du patient à réguler sa glycémie en l'absence d'apport glucidique.

On distinguera deux types de diabète qui toucheront deux populations différentes et auront une physiopathologie totalement différente.

Le type 1 est une pathologie auto-immune touchant les individus dès le plus jeune âge. Le phénomène physiopathologique provient d'une destruction auto-immune des cellules pancréatiques béta de Langerhans qui produisent l'hormone hypoglycémiante: l'insuline. La carence hormonale apparaît donc très tôt au cours de la vie, elle est totale et nécessite une supplémentation extérieure pluriquotidienne.

Le diabète de type 2 est totalement différent, il va toucher des personnes d'un âge plus avancé ayant une alimentation déséquilibrée et des prédispositions génétiques. La physiopathologie repose sur une baisse progressive de sensibilité à l'insuline puis à une baisse de production d'insuline par épuisement cellulaire. Ce diabète est le plus répandu dans la population, il est favorisé par l'obésité, la sédentarité, la malnutrition et l'hérédité.

Selon l'INVS, en 2015 on estime que le diabète touche 5% de la population française soit environ 3.3 millions de patients traités quotidiennement. Depuis le début des années 2000 on constate une progression constante mais cette tendance tend à ralentir depuis quelques années notamment grâce à une prévention de plus en plus efficace. Néanmoins, il subsiste toujours des inégalités géographiques, les taux de prévalence les plus élevés sont situés dans les territoires d'outre-mer et le nord de la France.

Le diabète, peu importe son type, est un facteur de risque cardiovasculaire majeur, il constitue également un danger métabolique majeur pouvant provoquer des comas voire engager le pronostic vital.

Cette pathologie modifie le profil lipidique du patient en augmentant les triglycérides et en diminuant les HDL, tout en favorisant l'oxydation des LDL qui deviennent beaucoup plus athérogènes.

Un bon équilibre diabétique permet également de limiter les complications microangiopathiques et macroangiopathiques, ainsi que l'effet pro-agrégant plaquettaire. Il faut noter également que la glycation des apolipoprotéines circulantes et des protéines constituant la matrice extracellulaire constitue un effet délétère par rigidification vasculaire[23].

f. Les dyslipidémies

Les dyslipidémies sont des pathologies des lipoprotéines plasmatiques[24], elles touchent particulièrement le LDL cholestérol. Dès que son taux dépasse 1.6g/L ou 4.1mmol/L on mettra en évidence une anomalie du bilan lipidique.

La formule de Friedewald donne ces deux équations:

$$LDL = CT - \frac{TG\ eng/L}{5}$$

$$LDL = CT - \frac{TG\ en\ mmol/L}{2.2}$$

Ces formules ne sont pas applicables s'il y a présence de chylomicrons dans le sérum, c'est-à-dire en période postprandiale, ou si les triglycérides sont supérieurs à 4g/L (4.6mmol/L).

En pratique, dans les laboratoires de biologie médicale, les taux des différentes fractions de cholestérol ne sont jamais obtenus par le calcul. Les automates de biochimie mesurent directement chaque lipoprotéine par des méthodes colorimétriques afin de s'affranchir des limites de la formule de Friedewald.

Une anomalie du bilan lipidique pourra signer 5 types de dyslipidémie (Tableau 4) selon Fredrickson:

Type	Nom	Lipoprotéine en excès	Biologie
I	Hyperchylomicronémie ou hypertriglycéridémie exogène	Chylomicron	Triglycérides ↑ Cholestérol total normal ou ↑ HDL-cholestérol ↓
IIa	Hypercholestérolémie familiale ou hypercholestérolémie pure	LDL cholestérol	Cholestérol total ↑ LDL-cholestérol ↑ Triglycérides normal ou ↑ HDL-cholestérol ↓
IIb	Hyperlipidémie mixte	LDL cholestérol et VLDL cholestérol	Cholestérol total ↑ LDL-cholestérol ↑ Triglycérides ↑ HDL-cholestérol ↓
III	Dysbêtalipoprotéinémie	IDL cholestérol	Cholestérol total ↑ LDL-cholestérol ↑ Triglycérides ↑ HDL-cholestérol ↓
IV	Hypertriglycéridémie endogène	VLDL cholestérol	Triglycérides ↑ Cholestérol total normal ou ↑ HDL-cholestérol ↓
V	Hypertriglycéridémie mixte	Chylomicron et VLDL	Triglycérides ↑ Cholestérol total normal ou ↑ HDL-cholestérol ↓

Tableau 4: les différentes dyslipidémies

Le type I est très rare (1% des dyslipidémies), elle touche environ un patient sur un million. Il correspond à une augmentation des chylomicrons provoquant une hypertriglycéridémie d'origine alimentaire. Ce type de dyslipidémie est exogène, elle est à très faible risque athérogène et provient d'un déficit complet en LPL par mutation autosomale du gène situé sur le chromosome 8, c'est le gène 8p22 qui est en cause. Elle est généralement découverte dans l'enfance et on pourra observer des signes cliniques tels que des arcs cornéens ou des dépôts lipidiques articulaires appelés xanthomes.

Le type IIa (10% des dyslipidémies) correspond à une augmentation isolée des LDL entraînant une hypercholestérolémie pure. Elle est provoquée par une diminution importante du taux ou de l'activité des récepteurs Apo B, c'est une mutation autosomique récessive. La forme hétérozygote est beaucoup moins rare (1 cas sur 500). Il y a également une seconde mutation du gène du récepteur aux LDL, réduisant ainsi son affinité pour la lipoprotéine circulante. C'est une forme très athérogène provoquant de fortes complications cardiovasculaires.

Le type IIb est la seconde dyslipidémie la plus fréquente, elle représente jusqu'à 40% des cas. Elle correspond à une augmentation de cholestérol ainsi que de triglycérides provoquée par une augmentation de synthèse d'Apo B hépatique. C'est une pathologie sans signes évocateurs et elle apparaît chez les patients d'un âge avancé.

Le type III est très rare (1% des dyslipidémies), elle est provoquée par une accumulation des IDL par réduction de son catabolisme. En effet, c'est une mutation de l'Apo-E qui réduit le catabolisme hépatique des VLDL et provoque une réduction de leur élimination.

Le type IV est la forme la plus fréquente des dyslipidémies, elle représente environ 45% des cas et n'a pas de cause génétique. On observe une augmentation de très grosses VLDL hépatiques, cette accumulation provient d'un défaut de production d'acides biliaires. Cette forme de dyslipidémie repose sur l'association de plusieurs symptômes: l'insulinorésistance, le syndrome métabolique et l'alcoolisme.

Le type V est assez rare soit environ 5% des dyslipidémies, c'est en réalité une association des types I et IV, on observera les symptômes cliniques des deux autres types de dyslipidémies, son origine est donc alimentaire. Ce type peut apparaître très tôt dans la vie des patients avec apparition de dépôts lipidiques et un risque très important de pancréatite aiguë.

Dans certains cas, on pourra également observer des dyslipidémies secondaires, c'est-à-dire qu'elles sont la conséquence d'un traitement médicamenteux ou d'une autre pathologie.
Certains de ces traitements peuvent être interrompus, les dérivés de l'acide rétinoïque dans le traitement de l'acné par exemple. Cependant d'autres ne peuvent l'être, comme les antiprotéases utilisés dans le traitement du VIH[25] ou les corticoïdes au long court qui ne peuvent être arrêtés sans mettre en danger l'état du patient. Les médicaments les plus fréquemment incriminés sont: les corticothérapies, la contraception hormonale ou encore les immunosuppresseurs.

Les dyslipidémies secondaires à une autre pathologie sont la conséquence d'une affection primaire, mais elles régressent généralement après traitement de l'affection initiale. Cependant l'apparition de cette anomalie lipidique résulte d'une prédisposition génétique, ce qui nécessitera de surveiller les paramètres biologiques même après résolution du désordre.

Les affections thyroïdiennes sont presque toujours associées à une perturbation des paramètres lipidiques à cause de l'association de ces deux métabolismes. Une hypothyroïdie provoquera presque systématiquement une hypercholestérolémie isolée ou une hyperlipidémie mixte alors qu'une hyperthyroïdie sera associée à une hypocholestérolémie. Ces perturbations sont liées à une modification de la quantité de récepteurs aux LDL[26].

En cas d'affection rénale chronique, les patients présenteront souvent une hypertriglycéridémie avec modification des taux d'apolipoprotéines CIII, AI et AII. De plus, dans le cas de syndromes néphrotiques, on pourra observer une hypercholestérolémie pure voire une hyperlipidémie mixte dans les cas sévères.

En cas d'affection hépatique, notamment d'hépatite sans cholestase, on observera une hypertriglycéridémie avec élévation légère du cholestérol.

Dans le cas du diabète, de type 1 ou de type 2, on observera des hypertriglycéridémies avec baisse des HDL, plus rarement on observera une hyperlipidémie mixte.

Il faudra donc agir dans l'ordre, dans un premier temps on traitera la pathologie primaire pour résoudre la dyslipidémie et ainsi supprimer le facteur de risque.

Les dyslipidémies et plus particulièrement les hypercholestérolémies constituent le facteur de risque le plus corrélé à l'apparition de l'athérosclérose. Cette association est exponentielle sans seuil et cela est indépendant du sexe ou du pays étudié, cela a été démontré par plusieurs études épidémiologiques, notamment celle de Framingham datant de 1974[35]. Il a été clairement démontré que la diminution de la cholestérolémie est un paramètre réduisant l'athérosclérose de façon significative.

Les lipoprotéines athérogènes sont les LDL ainsi que la lipoprotéine A alors que les HDL constituent les lipoprotéines protectrices vis-à-vis de l'athérosclérose, il sera donc important de ne pas supprimer toutes les sources de cholestérol de l'alimentation.

L'hypertriglycéridémie ne constitue pas un facteur de risque en elle-même car elle ne participe pas à la formation des lésions athéromateuses. Mais cette perturbation du bilan lipidique va contribuer à renforcer l'obésité, l'HTA et diminuer le taux de HDL, c'est-à-dire qu'elle va potentialiser les autres facteurs de risque.

B. Les facteurs de risque non modifiables

a. L'âge

Le corps humain et son métabolisme constituent une mécanique complexe finement régulée, avec l'âge qui avance l'organisme a tendance à moins bien s'autoréguler et donc à développer des pathologies.

En ce qui concerne le risque cardiovasculaire, il augmente avec l'âge, il est majoré chez l'homme dès 50 ans et chez la femme à partir de 60 ans.

b. Le sexe

Avant 70 ans, plus de deux tiers des infarctus surviennent chez l'homme, cette différence diminue chez la femme après la ménopause à cause de la chute hormonale et disparaît après 75 ans. Les

estrogènes naturels influent grandement sur le risque cardiovasculaire, cela explique la plus faible incidence des complications de l'athérome chez la femme avant la ménopause que chez l'homme.

c. L'hérédité

Le risque cardiovasculaire est associé à la présence de marqueurs génétiques pouvant être protecteurs ou déclencheurs vis-à-vis de la survenue d'un accident cardiovasculaire. Certaines malformations anatomiques, anomalies génétiques codant pour le système rénine-angiotensine-aldostérone ou des dyslipidémies peuvent être d'origine héréditaire et potentialiser la survenue de ces accidents cardiovasculaires.

Par exemple pour un infarctus du myocarde, un SCA survenant avant 55 ans chez le père ou chez un autre parent masculin du premier degré constitue un facteur de risque majeur.

II. Les pathologies associées à l'athérosclérose

1.Le SCA ou IDM

Le Syndrome Coronarien Aigue (SCA) ou Infarctus Du Myocarde (IDM) est une nécrose ischémique du myocarde dont l'étendue représente au moins 2cm², c'est généralement la conséquence d'une oblitération thrombotique brutale d'une artère coronaire. Le SCA constitue une urgence vitale absolue provoquant chaque année près de 120 000 cas en France. L'incidence de cette pathologie reste encore très élevée à travers le monde entier, l'OMS estime que sur 50 millions de décès mondiaux annuels, les cardiopathies ischémiques provoquent 7.2 millions de décès, ce qui en fait la première cause de décès au monde. D'un point de vue épidémiologique, le SCA montre une très grande variabilité concernant son évolution dans le temps et du point de vue de sa répartition géographique.

Cette occlusion coronaire aiguë par un thrombus survient le plus souvent sur une plaque d'athérome devenue instable à la suite d'une érosion, d'une ulcération, d'une fissuration ou d'une rupture.

L'obstruction brutale d'une artère coronaire entraîne un déséquilibre entre les besoins tissulaires et l'apport d'oxygène véhiculé par sang artériel. Cela provoque une ischémie myocardique réversible si elle est traitée correctement et dans un court délai. Au delà de 30 minutes, le processus de nécrose myocardique devient irréversible, les cellules libèrent des marqueurs biologiques pouvant être suivis en laboratoire médical. Ce phénomène hypoxique peut éventuellement être réduit s'il existe une circulation collatérale fonctionnelle permettant de limiter la zone de nécrose (Figure 18).

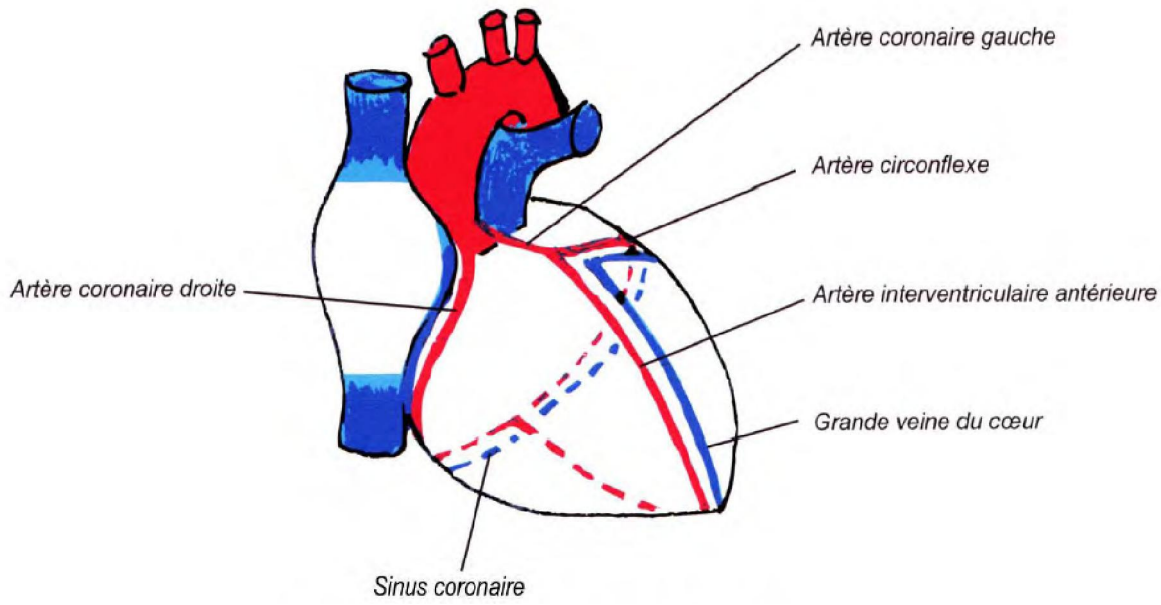


Figure 18:La vascularisation cardiaque[27]

Au niveau du myocarde, les conséquences sont:

- une réduction de la contractilité, c'est un effet inotrope négatif,
- des perturbations visibles ou non de l'électrocardiogramme, notamment l'onde de PARDEE,
- une hyperexcitabilité du myocarde, c'est l'effet bathmotrope positif.

Le risque fatal du SCA est important à court et à moyen terme mais sa mortalité peut être réduite de façon drastique notamment grâce aux progrès réalisés depuis une vingtaine d'années à plusieurs niveaux:

- création d'unités de soins intensifs cardiologiques spécialisées dans la prise en charge en urgence et la surveillance continue afin de prévenir l'apparition de complications,
- administration de thrombolytiques dès la prise en charge par le SAMU ou en USIC pour permettre une reperfusion myocardique le plus rapidement possible,
- extension des indications de la revascularisation par angioplastie coronaire,
- développement de dispositifs médicaux plus adaptés aux interventions chirurgicales comme les endoprothèses coronaires ou stents et utilisation de nouveaux antiagrégants plaquettaires intraveineux issus des biotechnologies comme les anti-GPIIbIIIa,
- promotion des programmes de réadaptation cardiaque après un accident coronarien dans des centres de rééducation,
- une prise en charge active des facteurs de risque cardiovasculaires avec mise en place de campagnes d'informations et de sensibilisation (mois sans tabac, programme manger-bouger...),
- meilleure prescription médicale et accompagnement des patients pour une observance maximale.

L'apparition d'un SCA est liée, dans la majorité des cas à une fissuration ou une
rupture d'une plaque d'athérome coronaire instable, entraînant le phénomène athérothrombotique occlusif transitoire ou permanent. De manière systématique, pour tout événement cardiaque, il sera réalisé une évaluation de la fonction cardiaque par un électrocardiogramme le plus précoce possible, afin de confirmer une symptomatologie évocatrice (Figure 19).

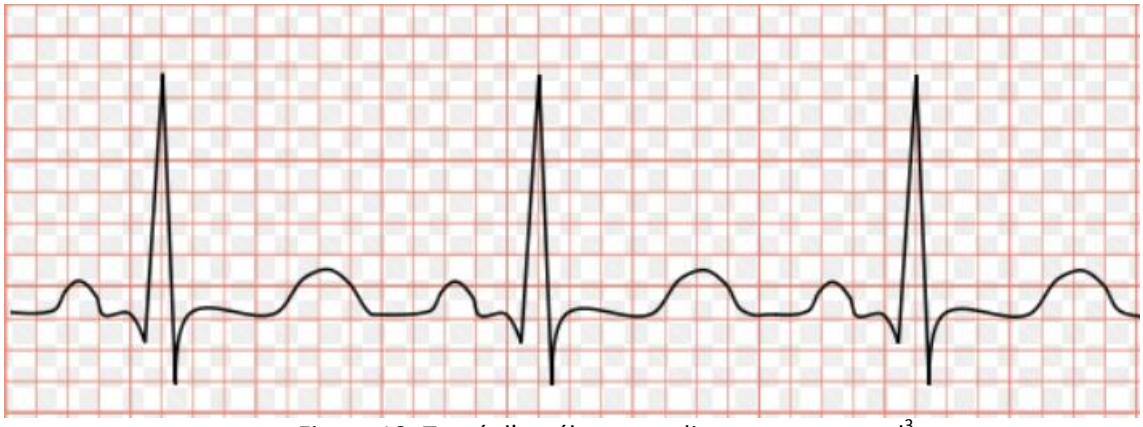


Figure 19: Tracé d'un électrocardiogramme normal[3]

Le signe clinique typique est une douleur rétrosternale thoracique constrictive irradiant vers les épaules, la mâchoire et les bras. A ce symptôme peut s'associer un électrocardiogramme montrant un sus-décalage du segment ST formant une onde de PARDEE (Figure 20) signant la nécrose et des marqueurs biologiques comme la CK-MB ou les Troponines I/T. La prise en charge hospitalière doit être la plus précoce possible, l'ECG doit être réalisé, même si la symptomatologie est douteuse, dans un délai de 10 minutes suivant la prise en charge médicale.

Ce phénomène ischémique est rapide, la destruction des cellules vascularisées commence à partir de 30 minutes après l'apparition des premiers symptômes, 50% de la zone peut être détruite en 2

heures et jusqu'à 80% en 12h. Cependant, la circulation artérielle collatérale joue un rôle majeur dans ce phénomène, pouvant ainsi réduire ou augmenter la surface de myocarde détruite .
La nécrose myocardique provoque une altération de la contraction cardiaque dès que 20% du myocarde est touché, on parlera d'insuffisance ventriculaire, et elle provoque le décès du patient à partir de 40%. Les zones nécrosées vont donner naissance à des zones fibreuses non contractiles et à un remodelage cardiaque causant une inefficacité du myocarde.

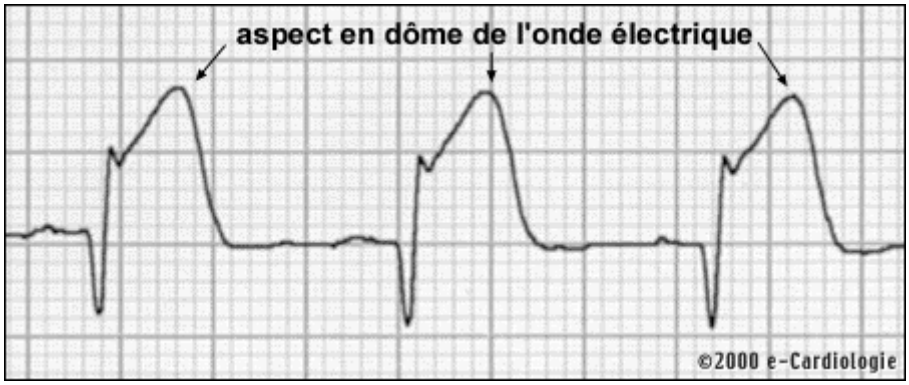


Figure 20:Tracé d'un électrocardiogramme présentant une onde de PARDEE[3]

A la périphérie des territoires nécrosés il subsiste des zones ischémiques qui pourront récupérer leur contractibilité en cas de revascularisation.
Le traitement étiologique va consister en la reperfusion des territoires ischémiés, on utilisera une méthode chimique par des thrombolytiques ou mécanique avec une angioplastie avec ballonnet.

2.L'infarctus cérébral

A.L'AVC

L'accident vasculaire cérébral est une affection neurologique qui correspond à une ischémie cérébrale entraînant une nécrose de différents territoires cérébraux en fonction de l'artère touchée.
Chaque année, en France on dénombre 130 000 accidents vasculaires cérébraux, soit un toutes les cinq minutes.
L'AVC est la cause majoritaire de handicap acquis chez l'adulte, la seconde cause de démence et la deuxième cause de mortalité soit environ 10 % de décès. Selon les dernières statistiques datant de 2013, dans les pays développés, l'AVC constitue la troisième cause de mortalité avec 13 000 décès chez l'homme et la première avec 18 000 décès chez la femme. L'âge moyen des sujets atteints est d'environ 70ans.

Sous le terme d'AVC, on regroupe deux origines différentes: l'ischémique ou accident ischémique cérébral (85%) et l'hémorragique ou accident hémorragique cérébral(15%). L'athérosclérose est uniquement à l'origine de l'accident ischémique cérébral, elle touche dans 25% des cas la circulation postérieure et dans 75% la circulation antérieure[27] (Figure 21).

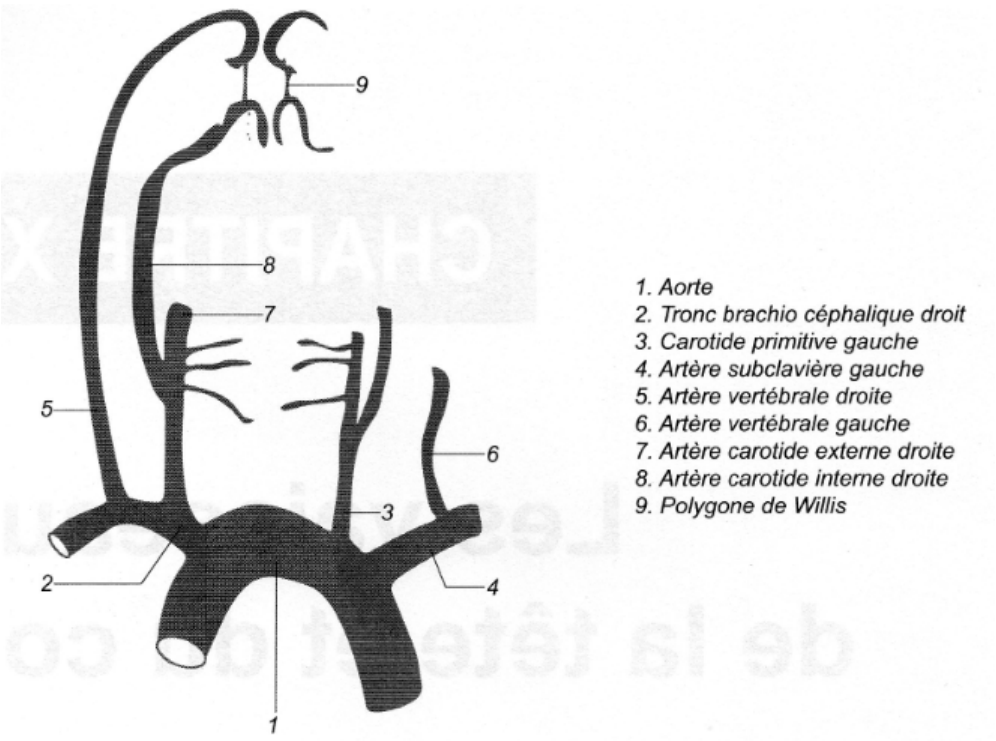


Figure 21:La vascularisation cérébrale[27]

L'AVC est un choc extrêmement brutal pour le patient et son entourage, un quart des patients décède dans les trois mois suivant l'accident, la moitié survit avec des séquelles permanentes et le dernier quart survit sans aucunes séquelles. Les symptômes cliniques sont brutaux et montrent un déficit neurologique sans prodrome et d'emblée maximal, on observera: paralysie, hémiplégie, aphasie, apraxie, troubles visuels et même coma. L'imagerie cérébrale par scanner ou IRM permettra de poser un diagnostic avec certitude et de démarrer le traitement dans les plus brefs délais.

L'athérome se situe préférentiellement au niveau des bifurcations artérielles car elles participent à la création d'un flux sanguin turbulent. Quand le flux sanguin est laminaire, on peut considérer que la section artérielle est à l'abri du développement de la plaque d'athérome. L'intensité et l'apparition des signes neurologiques est souvent liée à une origine posturale, comme un changement brusque de position depuis un décubitus dorsal ou un repos assis.

A la base du cerveau, on observe la présence du polygone de Willis[28], c'est un système artériel circulaire composé des artères carotides internes et des artères vertébro-basilaires reliées par plusieurs artères communicantes. Au niveau de ce système, il y a donc une communication entre la circulation cérébrale antérieure et postérieure. Ce réseau sanguin anastomosé permet donc au cerveau de palier à l'ischémie même en présence d'une sténose.

Chez certaines personnes, ce système d'anastomoses est incomplet, il manque une ou plusieurs artères communicantes et alors il n'y a plus de suppléance en cas de sténose carotidienne ou vertébro-basilaire (Figure 22).

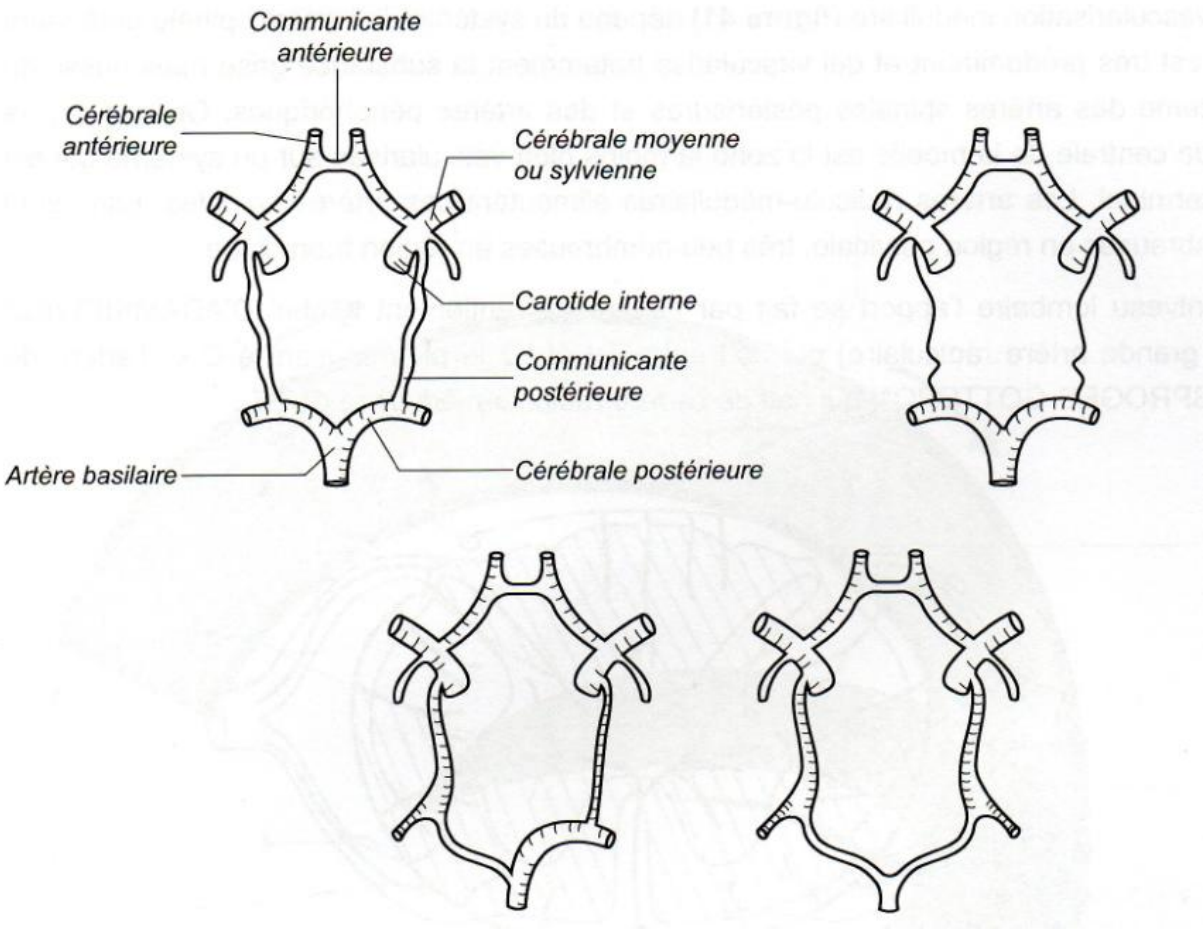


Figure 22: Les variations anatomiques du polygone de Willis[28]

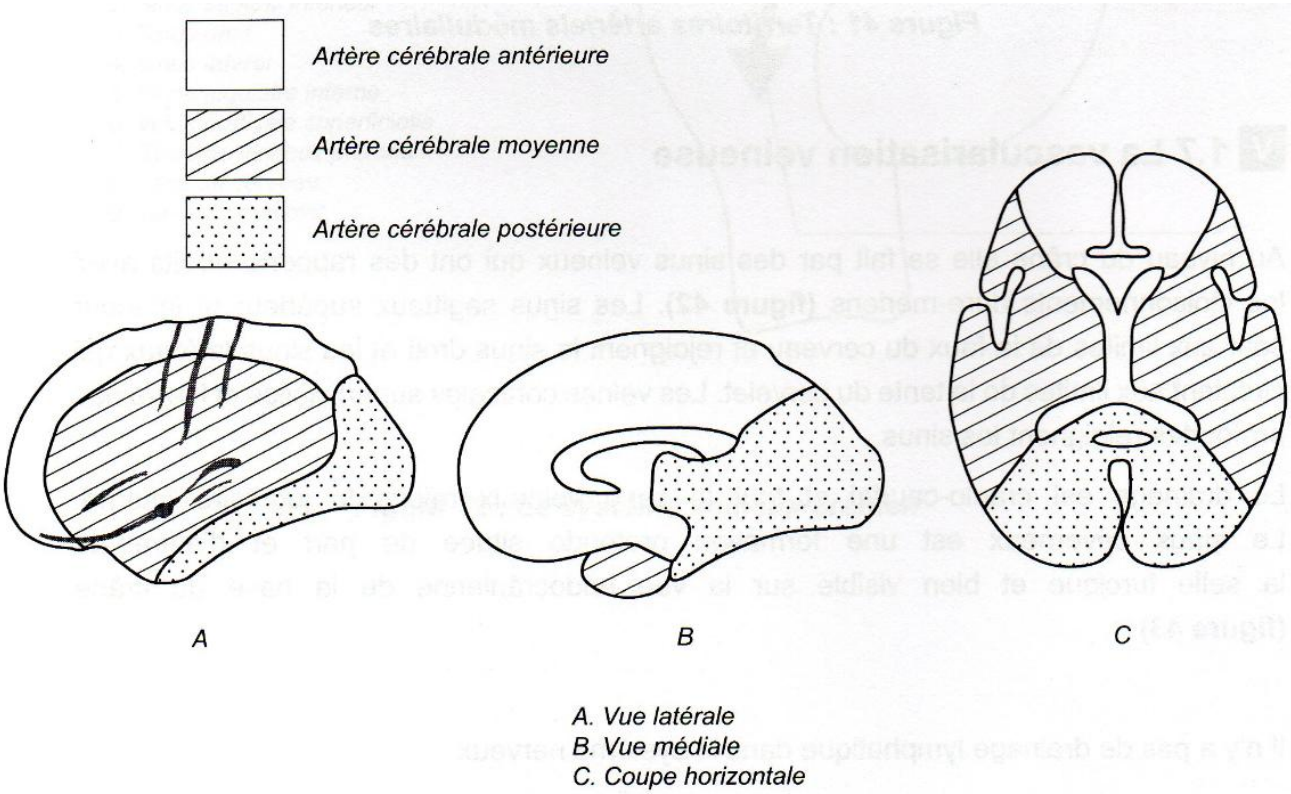
Les lésions athéromateuses peuvent être à l'origine d'une embolie issue d'un thrombus compliquant une plaque ou bien d'un fragment issu de la rupture de celle-ci. Dans de rares cas on peut observer des occlusions de la carotide provoquant une ischémie cérébrale par une absence d'artères de suppléance du polygone de Willis, il s'agit de modification anatomiques sans conséquences en dehors de cet événement.

La prise en charge médicale doit être la plus rapide possible, le délai pour intervenir et effectuer la thrombolyse ne doit pas dépasser quelques heures. En pratique, dès l'apparition des premiers symptômes évocateurs de l'AVC le patient sera admis en unité neuro-vasculaire spécialisée, mais la thrombolyse ne pourra être exécutée que dans peu de cas à cause d'une fenêtre thérapeutique très étroite d'environ 4 heures.

Le traitement de ces sténoses est chirurgical, le plus fréquemment on réalisera des angioplasties carotidiennes avec utilisation de stent auto-expansibles mais on pourra également réaliser des endartériectomies. Il est important de noter que malgré un traitement chirurgical approprié, il subsiste un léger taux de resténose à 3 ans (de 2 à 10%) en fonction du type de chirurgie.

On distinguera les infarctus carotidiens touchant la circulation antérieure (artères carotidiennes) et les infarctus vertébrobasilaires touchant la circulation postérieure (tronc basilaire, artères

vertébrales). Selon la circulation touchée, les symptômes observés seront différents et permettront d'orienter le diagnostic (Figure 23).



A. Vue latérale
B. Vue médiale
C. Coupe horizontale

Figure 23: L'artère cérébrale et ses territoires[28]

a. La circulation postérieure

Les signes cliniques d'une sténose dans ce territoire sont: hémiparésie , paresthésie latérale, perte visuelle partielle ou totale et troubles de l'équilibre.

Dans le cas d'une sténose vertébro-basilaire, les examens permettant la mise en évidence de la lésion sont l'IRM et l'angiographie artérielle. Dans le cas d'une sténose symptomatique, l'endartériectomie est le traitement de choix, mais dans certains cas comme les sténoses secondaires, on pourra utiliser des corticoïdes par voie orale. En cas de sténose asymptomatique de l'artère vertébrale, quelle que soit sa sévérité, la revascularisation n'est pas indiquée. On envisagera une angioplastie uniquement en cas d'événements ischémiques répétés malgré une prise en charge médicale optimale.

b. La circulation antérieure

Les signes cliniques d'une sténose dans ce territoire sont: cécité unilatérale transitoire, hémiparésie , troubles du langage et sensitif unilatéraux.

Dans le cas d'une sténose carotidienne, l'examen de référence pour la quantification est l'écho-doppler. Cet examen d'imagerie médicale permet de mesurer la vitesse maximale du flux sanguin au niveau d'une sténose, à partir de ces données le praticien évalue le degré de sténose de l'artère. Dans le cas d'une sténose symptomatique, l'endartériectomie carotidienne est impérative car les récidives sont extrêmement fréquentes sans chirurgie. Dans les cas à haut risque chirurgical, on préférera effectuer une pose de stent.

Si la sténose carotidienne est asymptomatique le traitement médicamenteux est préférable à la chirurgie. En effet, le risque d'AVC est très faible en présence d'une bonne observance médicamenteuse.
Néanmoins, la chirurgie peut être retenue si le rapport bénéfice/risque entre le risque opératoire et le risque spontané est bénéfique. Le chirurgien doit tenir compte de plusieurs facteurs en faveur de l'abstention chirurgicale : mauvais état général, importantes séquelles neurologiques, insuffisance rénale et surtout le refus du patient.

B.L'AIT

A l'origine, l'AIT est défini comme un trouble neurologique ou visuel de survenue brutale, d'origine ischémique, dont les symptômes régressent totalement en moins de 24 heures. L'accident vasculaire cérébral ne se différencie pas de l'accident ischémique transitoire dans sa physiopathologie, on observera une oblitération artérielle dans les deux cas.

Dans l'AIT, la symptomatologie clinique disparaîtra dans les 24 heures et l'ischémie ne durera pas plus d'une heure, d'où l'intérêt de poser un diagnostic correct dans les plus bref délais.

Cette définition repose essentiellement sur un critère de temporalité, mais actuellement il est important de noter qu'également on ne doit pas retrouver de preuves de l'infarctus cérébral à l'imagerie médicale. Or, en pratique, la détection d'éventuelles lésions ischémiques par IRM ou scanner se heurte à la qualité et à la disponibilité des moyens d'imagerie, on se basera donc sur la régression des symptômes.

Il sera aussi important de distinguer l'AIT de nombreux autres syndromes transitoires mais sans origine ischémique, les symptômes cliniques peuvent être la conséquence d'une affection neurologique ou non. Il sera important de faire un diagnostic différentiel dans les pathologies suivantes: migraine avec aura, crise d'épilepsie focale, tumeurs cérébrales, narcolepsie, hypoglycémie, hypotension orthostatique, vertiges par troubles de l'oreille interne, névrite optique rétrobulbaire, hypertension intracrânienne...

En fonction des signes cliniques on pourra orienter vers un AIT carotidien ou vertébro-basilaire, mais cela ne changera pas le traitement, l'AIT est une urgence thérapeutique et nécessite une hospitalisation en unité neuro-vasculaire spécialisée. D'une manière générale, l'imagerie médicale est préférable avant l'administration d'un thrombolytique car s'il s'agit d'un accident cérébral d'origine hémorragique alors les conséquences peuvent être catastrophiques.

Il faut noter que l'AIT constitue également un facteur de risque majeur d'accident ischémique cérébral, jusqu'à 10% de risque dans les premiers mois. Il est donc nécessaire, tout comme pour un AVC, de suivre une prise en charge médicale optimale et surtout de corriger d'éventuels facteurs de risque. Le traitement médicamenteux sera identique à celui de l'AVC, c'est pour cela qu'en pratique on ne fait quasiment jamais de distinction entre l'AVC et l'AIT.

3.L'AOMI

Lorsque la maladie athéromateuse touche les artères inférieures, on parlera d'Artérite du Membre Inférieur ou d'Artériopathie Oblitérante du Membre Inférieur, mais on parlera aussi d'artériopathie aorto-iliaque qui paraît plus adaptée à la réalité de la situation.

Actuellement, l'AOMI est sous-diagnostiquée, en France on constate que cette pathologie touche environ 2% des patients âgés de 60 ans au moins. Les 2/3 d'entre eux ont une atteinte asymptomatique. La prévalence augmente avec l'âge, avec une prédominance masculine, pour atteindre 5% à partir de 70 ans, 20 à 30% des patients devront subir une chirurgie dans les 5 ans suivant le diagnostic.

Les artères les plus fréquemment touchées sont l'aorte abdominale ainsi que les artères iliaques, fémorales et tibiales. Mais il est important de savoir qu'un patient artéritique est avant tout un patient à haut risque d'AVC et d'IDM, on estime à 20% le risque cardiovasculaire, mais la pathologie en elle-même compromet peu le pronostic vital. Il est donc indispensable de dépister ces patients, surtout quand on sait que la moitié des patients ne signalent pas leur gène et qu'un tiers est asymptomatique malgré de sévères lésions.

Le dépistage est relativement simple, il repose sur la mesure de l'indice de pression systolique. Cet indice est représenté par le rapport de la pression artérielle systolique mesurée à la cheville sur celle mesurée au poignet, si ce rapport est inférieur à 0,9 alors la pathologie est confirmée.

Il existe différents stades dans l'AOMI, par exemple un indice de pression systolique inférieur à 0.4, le retentissement sera sévère. Le problème majeur de ce test est qu'il n'est pas adapté au dépistage de masse, il sera réservé aux patients présentant au moins un facteur de risque.

On utilisera également l'imagerie par echo-doppler pour situer précisément l'emplacement des lésions et évaluer leur gravité. Dans le même temps on profitera de cette imagerie pour observer la qualité de la collatéralité artérielle. L'artériographie peut également être envisagée mais elle sera systématique en cas de douleurs au repos, elle explorera l'intégralité de la vascularisation des deux membres inférieurs.

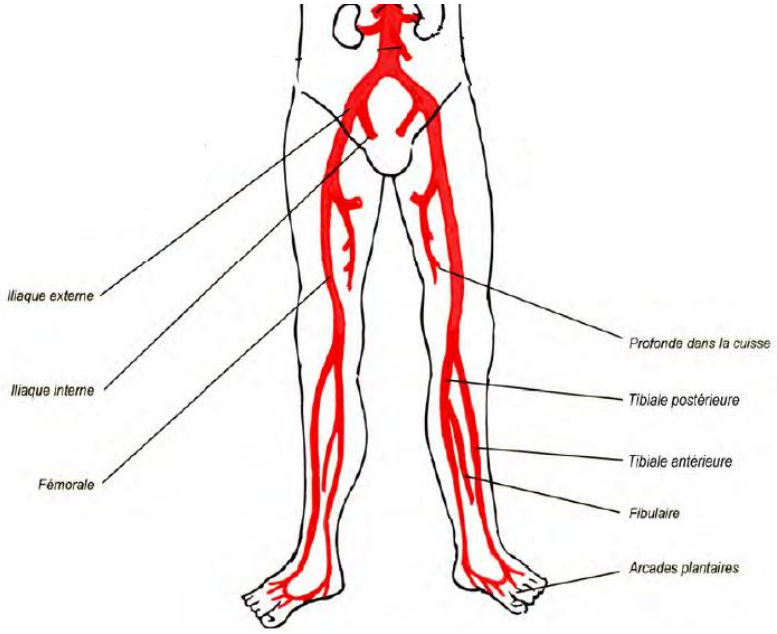


Figure 24: Le réseau vasculaire du membre inférieur[27]

Les conséquences d'une sténose dépendent surtout des capacités de collatéralité de l'artère touchée et de la présence ou non d'autres lésions (Figure 24). Par exemple, une occlusion fémorale peut être asymptomatique s'il y a présence d'artères collatérales permettant la revascularisation de l'artère poplitée.

D'une manière générale, on considère que plus la sténose sera basse plus les possibilités de collatéralités seront réduites et donc l'ischémie ressentie en aval sera importante associée à une symptomatologie bruyante. Il est important de comprendre qu'une sténose est asymptomatique tant qu'elle est compensée par l'organisme, mais en cas de décompensation (anémie, chute de tension...) on observera une poussée aiguë.

Les premiers signes cliniques de cette pathologie se résument par une claudication intermittente ou permanente, c'est-à-dire que le patient ressentira une douleur transitoire , généralement au mollet, lors de la marche, l'obligeant ainsi à s'arrêter. Cette douleur témoigne d'une ischémie musculaire à l'effort, elle peut survenir sur terrain plat mais elle est quasiment systématique en montée de côte.

Cette ischémie est décrite de plusieurs manières, généralement une douleur ou une crampe mais plus rarement, les patients se plaindront d'une lourdeur ou d'une fatigabilité excessive. Généralement la douleur disparaît rapidement dès la mise au repos mais elle réapparaît dès la reprise de l'effort, le point douloureux permettra d'estimer où se situe la sténose.
Une douleur plantaire évoquera une sténose des artères du pied alors qu'une douleur au mollet évoque une sténose fémorale ou poplitée. Plus la sténose sera haute plus la douleur se situera en hauteur sur le membre inférieur. Par exemple si l'artère iliaque est touchée on observera également d'autres symptômes comme une impuissance ou une atrophie musculaire en plus d'une douleur dans le fessier.

Si l'ischémie est sévère on observera des douleurs même au repos et surtout en position couchée. Au début, on observe des fourmillements ou un refroidissement aux extrémités puis la douleur s'installe

pouvant se généraliser à toute la jambe. Dans ce cas précis, la douleur sera soulagée par mise en position déclive du membre douloureux, cela permettra une augmentation de la pression hydrostatique dans le membre et forcera le passage du sang au niveau des sténoses.

Ces douleurs en décubitus peuvent nécessiter un traitement antalgique mais aussi un examen approfondi de la peau et des phanères pour évaluer la sévérité de l'ischémie. L'observation rigoureuse de l'ensemble du pied à la recherche de lésions, de fissure talonnière ou d'un ulcère entre les orteils est systématique car ces lésions traduisent la gravité de l'ischémie. On pourra observer des ulcères artériels pouvant atteindre les tendons ou l'os qui sont très douloureux sauf dans le cas particulier du patient diabétique avec neuropathie périphérique.
Dans les cas les plus graves, il existera une gangrène d'un ou plusieurs orteils voire du pied entier ou de l'intégralité de la jambe. Cette lésion pourra mettre en jeu le pronostic vital car une infection profonde pourra être associée.

Il existe un cas particulier qui est celui du patient diabétique. En effet, à partir d'un certain stade, on pourra observer des complications microangiopathiques, les patients peuvent alors développer des neuropathies périphériques pouvant engager le pronostic vital. La perte de sensibilité au niveau des extrémités du membre inférieur, peut engendrer des lésions infectieuses indolores avec un mal perforant plantaire donnant une septicémie ou une gangrène dans les artériopathies, qui ne seront découvertes qu'à un stade avancé. La neuropathie supprime le mécanisme de nociception qui constitue une véritable alarme pour le corps humain.

L'amélioration de la pathologie est mesurée par la distance effectuée par le patient avant apparition d'une douleur de claudication. La distance de marche est évaluée sur tapis roulant durant l'épreuve d'effort qui fait varier la vitesse et l'inclinaison. La distance parcourue jusqu'à l'arrêt constitue "le périmètre de marche", c'est une notion importante permettant d'évaluer le degré de sévérité de la pathologie. Généralement, l'évolution de la claudication est lente et bénigne dans le cadre de l'AOMI. On peut considérer qu'après 5 à 10 ans d'une prise en charge médicale adaptée, 80% des patients voient leur pathologie stabilisée voire améliorée, mais on observe que le risque de mortalité cardiovasculaire est multiplié par 3.

Le traitement de l'AOMI repose sur une triade associant traitement médical, chirurgical et endovasculaire, mais il faudra avant tout corriger les facteurs de risque.

Au stade asymptomatique, les antiagrégants plaquettaires constituent le seul traitement justifié et ils permettront également de limiter le risque d'atteinte coronaire.
Dès l'apparition de la claudication et après confirmation par echo-doppler, on pourra envisager un traitement par angioplastie mais seulement après une absence d'amélioration par traitement antiagrégant plaquettaire seul.

Au stade d'ischémie critique, la viabilité du membre est généralement compromise voire le pronostic vital du patient, alors la revascularisation doit être engagée dans les plus bref délais. De nouvelles solutions thérapeutiques sont encore à l'étude, mais la plus prometteuse semble être l'administration de facteurs de croissance de l'angiogenèse dérivés du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

Les exercices de marche réguliers constituent une grande partie du traitement, ils vont permettre d'augmenter progressivement le périmètre de marche. Le bénéfice de la marche passe

principalement par une augmentation de la capacité musculaire et cardiorespiratoire. Quotidiennement, une marche d'au moins une heure est recommandée, cela permet dans les premiers mois de prise en charge de doubler le périmètre de marche. L'hypoxie tissulaire générée par l'activité physique provoque la libération de facteurs stimulant la croissance du réseau sanguin collatéral nécessaire à la bonne revascularisation des tissus.

Cependant, la marche est à proscrire en cas de lésion ulcéreuse, le repos est préférable afin de favoriser la cicatrisation et un retour plus rapide à la marche quotidienne.

III. La prévention de l'athérosclérose

L'athérosclérose est une pathologie pouvant engager le pronostic vital, de ce fait il est capital de la prendre en charge de la manière la plus adaptée possible. Il est encore plus intéressant de prévenir la formation de la plaque d'athérome. En adaptant son alimentation il sera possible de réduire significativement l'apparition de la maladie.

1.La prévention primaire

La prévention primaire correspond à toutes les mesures prises par le patient et son environnement médical ou paramédical avant l'apparition des premiers symptômes de la pathologie. Elle a pour objectif de réduire l'impact des facteurs de risque déjà présents chez le patient, cela peut correspondre à des traitements médicamenteux, des compléments alimentaires ou à la pratique d'exercice physique.

A. Les mesures comportementales

Par ces mesures on va pouvoir agir directement sur certains facteurs de risques aisément modifiables en fonction du cas du patient.

La normalisation de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) du patient participe activement à la prévention primaire dans le cadre de la pathologie athéromateuse. La perte de poids va correspondre majoritairement à une perte de masse grasse qui entraîne une réduction des lipides dans les tissus périphériques et donc des taux de LDL circulants. Il s'en suivra une réduction de l'oxydation des lipoprotéines circulantes, cela va s'opposer à l'épaississement de la plaque, voire la faire régresser progressivement si l'instabilité de la plaque n'est pas encore atteinte.

Dans la majorité des cas, un IMC élevé a pour origine un déséquilibre alimentaire important, la société actuelle est marquée par l'émergence de la nourriture industrielle très riche. Les plats préparés riches en acides gras saturés sont les plus prisés à cause de leurs coûts faibles et de leur rapidité, il est donc primordial de réapprendre à s'alimenter.

Les régimes hypocaloriques restent la meilleure solution, à cela il est indispensable de renforcer la consommation de fruits et légumes non transformés. On admet que les glucides doivent constituer environ 50% des apports énergétiques, alors que les lipides seulement 30%, le reste est apporté par les protéines qui permettent également le maintient de l'intégrité musculaire. En cas de régime, on cherchera à réduire la part des lipides à environ 20% et augmenter les protéines jusqu'à 40%.

Il faut toutefois noter qu'un trop faible apport en glucides va provoquer l'activation de la néoglucogenèse à partir des acides aminés glucoformateurs et donc réduire la masse musculaire. Inversement, un apport trop élevé en glucides va activer la lipogenèse à partir des glucides et

augmenter la fraction lipidique. En cas d'activité physique associée, comme c'est souvent le cas dans le cadre d'un régime, il faudra augmenter l'apport glucidique. D'une manière générale il est capital d'équilibrer la balance entre apport et dépense énergétique.

L'index glycémique (Tableau 5) est une donnée importante à prendre en compte lors d'une réduction de l'IMC. C'est un paramètre biologique qui représente l'élévation de la glycémie après une prise de glucides par rapport à la prise d'une même quantité de glucose. Cette élévation dépend de l'absorption de glucose mais également de son utilisation musculaire. Dans le cadre du diabète, l'insulinorésistance sera d'une grande importance car si l'indice glycémique est élevé, on va accentuer l'hyperglycémie postprandiale et donc le risque cardiovasculaire.

	Glucides simples	Glucides complexes
Index glycémique élevé (>70)	Glucose 100 Soda 97 Gaufres 76 Barres chocolatées 70	Pain baguette 95 Purée 80 Pain complet 77 Riz brun 76 Céréales de petit déjeuner 75
Index glycémique moyen (55< et <70)	Saccharose 65 Betterave 64 Petit beurre nantais 60 Ananas 59 Miel 58	Semoule 65 Riz blanc 60 Chips de pomme de terre 57 Muesli 55
Index glycémique faible (<55)	Jus d'orange 53 Chocolat 50 Raisin 43 Pomme 38 Soja 18	Pain de seigle 50 Spaghetti 42 Riz complet 41 Haricot blanc 38 Lentilles 30

Tableau 5: Index glycémique de quelques aliments

La sédentarité est un facteur de risque majeur, il est très important de le supprimer le plus rapidement possible chez tous les patients. L'activité physique va avoir deux conséquences bénéfiques: augmenter le métabolisme et mobiliser le système cardiovasculaire.

L'exercice physique va conduire à la consommation des glucides sanguins et ainsi réduire la glycémie. Dans le même temps, il va y avoir une augmentation de la sensibilité des récepteurs à l'insuline. En effet, le sport permet de lutter contre l'insulinorésistance ce qui est particulièrement intéressant dans le cadre du diabète.

En plus du volet métabolique, la fonction cardiovasculaire est elle aussi mobilisée ce qui conduit à une fonction cardiaque progressivement améliorée, le bénéfice est donc double en ce qui concerne la reprise d'une activité sportive. Cependant, la reprise d'une activité sportive doit être progressive, chaque patient possède sa propre capacité physique, elle est généralement corrélée à son âge et il est nécessaire que la reprise y soit adaptée. Dans un premier temps, il sera conseillé de commencer par des efforts mesurés comme la marche active quotidienne d'une durée d'au moins 30 minutes.

Par la suite, en fonction des capacités du patient, on pourra conseiller de prolonger la durée de l'effort ou de passer à une activité plus intense.

L'arrêt du tabac constitue une modification importante des facteurs de risque cardiovasculaire, mais c'est aussi une des plus difficiles à accomplir à cause du caractère addictif représenté par la nicotine. Actuellement l'assurance maladie à mis en place une prise en charge à hauteur de 150 euros par an et par patient pour la prescription de substituts nicotiniques. Ces substituts miment la consommation classique de cigarettes, les patchs fourniront un apport continu alors que les gommes fournissent un apport ponctuel lors des situations de manque.

On conseillera aux patients l'utilisation conjointe de patchs et de pastilles nicotiniques, on adaptera le dosage en fonction de la consommation de cigarettes et du degré de dépendance. Pour les patchs il sera important de signaler au patient de l'enlever au moment du coucher, sinon l'apport nocturne de nicotine peut provoquer des cauchemars. Pour les gommes, il faut absolument expliquer qu'il ne s'agit pas d'un chewing-gum classique, le patient doit suivre un schéma masticatoire entrecoupé de pauses gingivales.

Il sera intéressant pour le patient d'évaluer son score de Fagerström qui permet d'évaluer le degré de dépendance au tabac et donc d'utiliser une posologie adaptée. Désormais il est très souvent possible de le réaliser facilement et directement à l'officine avec le pharmacien[29]. En plus de cet accompagnement médicamenteux, il peut y avoir un accompagnement auprès d'un médecin addictologue permettant un accompagnement beaucoup plus personnalisé.

B. Les mesures alternatives

Le rééquilibrage alimentaire n'est pas toujours nécessaire, chez certains patients l'alimentation peut être complétée par divers composés. Ces compléments alimentaires permettent souvent de réguler le taux de cholestérol, mais on peut aussi suppléer la fonction endothéliale.

a. Les antioxydants

Depuis que l'hypothèse de la présence de LDL altérés a été émise dans les années 80 par M. Brown et J. Goldstein, récompensés par le prix Nobel de Médecine en 1985, on a mis en évidence une nouvelle cible thérapeutique. En effet, c'est l'oxydation des LDL qui est à l'origine de la formation de la plaque d'athérome Normalement l'activité antioxydante est assurée par les cellules endothéliales, mais on pourra la compléter. Les radicaux oxydants sont naturellement produits par l'organisme, mais ils peuvent également être issus de comportements modifiables comme la fumée de cigarette.

L'organisme dispose d'un arsenal enzymatique lui permettant de neutraliser tous types de radicaux libres, cependant la quantité produite est insuffisante pour compenser les réactifs oxydants. Les enzymes impliqués sont : catalase, superoxyde dismutase, glutathion réductase et glutathion peroxydase.

Les antioxydants peuvent être de différentes natures: des minéraux, des vitamines ou des polyphénols.

De nombreux minéraux possèdent une activité protectrice vis à vis de l'oxydation des LDL, on peut citer le sélénium, le cuivre le manganèse et le zinc.

La superoxyde dismutase catalyse la réaction suivante:

$$2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

Cet enzyme possède trois iso-enzymes, c'est-à-dire qu'elles sont localisées dans des endroits différents mais la réaction métabolisée est toujours la même. Pour fonctionner, la présence des cofacteurs est indispensable, ce sont: le cuivre, le zinc et le manganèse.

La glutathion peroxydase catalyse la réaction suivante:

2 Glutathion + H_2O_2 ---> $2H_2O$ + Disulfure de Glutathion oxydé

Pour catalyser cette réaction le sélénium est impliqué comme cofacteur, mais cette réaction est couplée à celle de la glutathion réductase qui permet de régénérer le glutathion.

La vitamine E est un antioxydant liposoluble, elle s'incorpore aisément dans les membranes cellulaires, elle protège de la peroxydation en neutralisant les radicaux libres. La vitamine E est la plus active sous forme d'alpha-tocophérol qui, en réduisant les peroxydes, se transforme en radical tocophéryl.

La vitamine C ou acide ascorbique est un antioxydant hydrosoluble, présent au niveau sanguin au pH physiologique, il réagit directement avec les espèces réactives de l'oxygène comme les ions superoxydes $O_2^{\cdot-}$. Elle réduit la peroxydation des lipides mais assure aussi la régénération de la vitamine E par une réaction de réduction du radical tocophéryl.

Parmi les polyphénols les plus connus, le resvératrol[30] possède de nombreux effets, dont des propriétés antioxydantes[31] majeures, il est issu de certains fruits comme le raisin ou les mûres. La complémentation par cette molécule donne de nombreux effets bénéfiques sur la santé des patients à haut risque cardiovasculaire. Elle permet de réduire les taux de LDL cholestérol et de triglycérides, en effet, il y a une inhibition de la lipogenèse notamment au sein des adipocytes. Dans le même temps le resvératrol augmente l'activité de la glutathion peroxydase permettant ainsi de réduire le stress oxydatif.

b. La gemmothérapie

La gemmothérapie[32] est considérée comme faisant partie de la phytothérapie, elle consiste à utiliser les tissus embryonnaires végétaux en croissance: les bourgeons et les jeunes pousses d'arbres ou d'arbustes. C'est dans les années soixante que l'ébauche de la gemmothérapie a été créée par un médecin homéopathe belge: Pol HENRY. Au départ appelée "phytoembryothérapie" dans les années 70, cette nouvelle thérapie a été reprise par un autre médecin homéopathe, Max TETAU, qui l'a appelée "gemmothérapie". Ce nom provient du latin où "gemmae" signifie "bourgeon".

Ces bourgeons sont constitués de tissus embryonnaires, ils contiennent l'essentiel des nutriments et des principes actifs nécessaires au développement global de la plante à venir. On retrouve dans ces tissus végétaux: des acides nucléiques, des acides aminés, des vitamines, des oligo-éléments, des minéraux et des polyphénols. Contrairement à la phytothérapie où l'on utilise uniquement une partie de la plante, la gemmothérapie utilise un tissu embryonnaire en plein développement. Il contient donc tous les nutriments nécessaires au développement de la plante.

Ces bourgeons sont récoltés au printemps, c'est-à-dire au moment le plus intéressant de leur cycle de développement pour conserver toutes leurs propriétés, ils sont mis en macération dans un mélange d'eau, d'alcool et de glycérine. On obtient donc un macérât concentré n'ayant subi aucune dilution, cela permet d'extraire tous les composés du tissus embryonnaire. En effet l'eau permet d'extraire les sels minéraux et les vitamines, l'alcool extrait les alcaloïdes et les hétérosides alors que la glycérine extrait les flavonoïdes et les phénols.

L'association des macérâts-mère de romarin et de bouleau permettent à l'organisme de réduire les taux de cholestérol et de triglycérides. On va générer une action ciblée sur le métabolisme hépatique et sur l'élimination des lipides circulants au niveau sanguin. La prise se fera de façon pluriquotidienne, une dizaine de gouttes avant chacun des repas principaux.

c. La phytothérapie

La connaissance empirique des plantes remonte à l'aube de l'humanité, les plus anciens témoignages révèlent leur usage dès la colonisation de la Mésopotamie, mais ce sont les Grecs qui seront les premiers à étudier leurs différentes propriétés. Cependant, c'est uniquement à partir du XIXème siècle avec le développement de la chimie que l'on a réussi à mettre en évidence les actifs des plantes désormais le criblage à haut débit permet l'analyse de ces substances naturelles. Dans le domaine de la phytothérapie, les actifs végétaux sont recueillis aux termes de divers processus complexes permettant de transformer la plante en extraits concentrés secs ou fluides[33].

Pour obtenir ces extraits, la partie utile de la plante est finement broyée puis les actifs sont extraits par utilisation d'un mélange hydro-alcoolique. Dans le cas où l'on cherche à obtenir un extrait sec, le mélange fluide est soumis à l'évaporation pour concentrer jusqu'à cinq fois les principes actifs. Dans le cas où l'on cherche à obtenir un extrait fluide, le mélange sera stabilisé par transfert dans un mélange d'eau et de glycérine végétale.

La lécithine de soja est un émulsifiant naturel des corps gras, elle favorise l'élimination par le foie des lipides et donc permet de réguler les taux de cholestérol, en augmentant le HDL et réduisant le LDL. Cependant, en raison de l'activité hormonale de certains composés présents dans le soja, la lécithine de soja nécessite l'avis d'un professionnel de santé. En effet, les isoflavones contenues dans le soja pourraient perturber le système endocrinien, particulièrement celui des femmes présentant des troubles hormonaux.

La pectine de pomme possède un fort pouvoir gélifiant au niveau de l'estomac, son expansion permet de réguler la sensation de satiété. Les fibres et la pectine de pomme permettent conjointement de réduire les taux de LDL en piégeant les lipides alimentaires et évitent donc son

assimilation au niveau intestinal. En raison de cette action mécanique, il est nécessaire d'ingérer la pectine de pomme avant chacun des repas principaux de la journée.

La levure de riz rouge est connue comme étant capable de réduire le taux de cholestérol LDL. En effet cette levure contient une statine naturelle, la lovastatine aussi appelée monacoline K. Sa consommation le soir permet de réduire l'action de l'HMG-CoA réductase et donc la production de cholestérol endogène. Son efficacité est limitée en raison de la faible activité de cette statine, mais son utilisation est largement répandue. Elle permet au patient de passer par un traitement naturel avant de passer aux statines ayant de nombreux effets indésirables potentiels, cependant elle expose potentiellement aux mêmes effets indésirables liés au principe actif. Il est à noter que certains produits ne possèdent que peu de principe actif, alors qu'il est recommandé un dosage journalier minimal de 10mg. Certains produits présents sur internet peuvent même comporter des molécules toxiques, mais en pharmacie on ne trouvera que des produits respectant un cahier des charges strict dont les concentrations en principes actifs et en composés toxiques sont contrôlées.

Le curcuma est reconnu comme stimulant hépato-biliaire, mais c'est également une plante aux propriétés antidouleurs et anti-inflammatoires. En effet, son principe actif, la curcumine, possède une action anti-inflammatoire permettant de réduire la réaction inflammatoire générée au niveau des lésions athéromateuses. On obtient donc un effet stabilisant sur la plaque d'athérome en limitant la libération des molécules pro-inflammatoires produites par les macrophages.

Le *ginkgo biloba* est une plante dioïque ayant traversé le temps, déjà présente à l'aire du crétacé, sa longévité est en partie dûe aux composants spécifiques qu'elle recèle. Elle contient différents actifs dont des flavonoïdes et des antioxydants, la synergie de ces molécules est à la fois tonique et protecteur vasculaire. On obtient donc une action bénéfique sur toutes les artères par dilatation de celles-ci et donc une meilleure oxygénation de tous les tissus en aval.

d. L'aromathérapie

L'aromathérapie[34] fait partie de la phytothérapie, c'est l'une des thérapeutiques les plus vieilles du monde. Mais c'est au début du XXème siècle que notamment leur pouvoir antiseptique ainsi que de nombreuses autres applications sont mises en évidence. Malgré leur efficacité évidente, la concurrence des composés chimiques synthétiques portés par de grands laboratoires pharmaceutiques a provoqué le succès très mitigé de l'aromathérapie. Mais aujourd'hui des médecins (VALNET, DURAFFOURD), des pharmaciens (D. BAUDOUX) et des chercheurs de haut niveau (P. FRANCHOMME) ont définitivement assis la réputation et l'efficacité des huiles essentielles.

La structure d'une huile essentielle est complexe, elle est impossible a recréer par synthèse chimique et elle ne possède jamais une seule propriété thérapeutique mais plusieurs. L'utilisation à bon escient des huiles essentielles peut donner d'excellents résultats, surtout dans les cas de patients réticents à utiliser l'allopathie. Attention, car il a été rapporté des cas d'intoxications graves, leur ingestion anarchique peut exposer à de lourdes conséquences. Le pharmacien constitue alors un conseiller primordial pour le bon usage des huiles essentielles.

La grande majorité des huiles essentielles sont obtenues par distillation et entraînement à la vapeur d'eau sous basse pression. Cette technique est un processus délicat exigeant une surveillance constante. La vapeur d'eau traverse la masse de plante aromatique, à sa sortie elle est refroidie puis séparée de l'eau grâce à la non miscibilité et à la différence de densité(Figure 25).

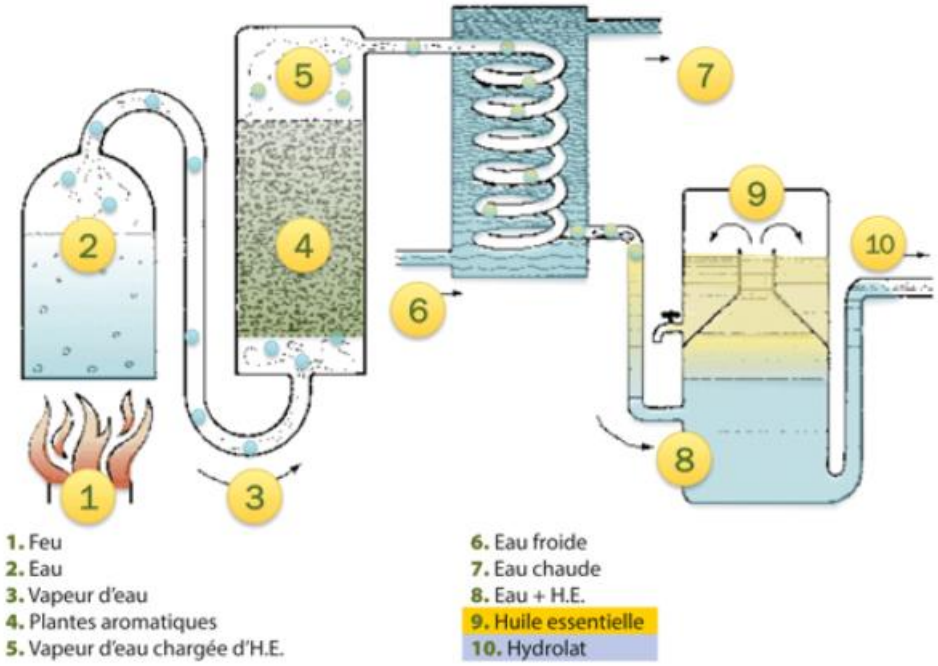


Figure 25:Extraction des huiles essentielles[34]

Désormais grâce à l'essor des techniques d'analyse chimique, on a pu obtenir une connaissance plus approfondie des structures chimiques et donc des différentes propriétés. Dans une même espèce botanique, il existe des variations chimiques permettant de définir des sous-espèces botaniques, ces variations sont appelées chémotypes. On parlera d'huiles essentielles chémotypées qui seront alors parfaitement classifiées avec une connaissance précise de ses constituants chimiques.

L'huile essentielle de semence de carotte cultivée, *Daucus carotta*, est reconnue pour ses effets hypocholestérolémiant et régénérateur hépatique permettant ainsi une meilleure gestion des taux sanguin de cholestérol LDL. L'immortelle ou hélichryse italienne, *Helichrysum italicum ssp serotinum,* est connue pour son activité antihématome, mais elle possède également une forte capacité de stimulation de la fonction hépato-pancréatique. Le mélange de ces deux huiles essentielles constitue une solution en aromathérapie pour la régulation des taux de cholestérol HDL, la prise se fait trois fois par jour en ingérant 2 à 3 gouttes dans une cuillère d'huile d'olive ou de miel.

C. La prise en charge médicamenteuse

Dans la majorité des cas, les mesures complémentaires et les compléments alimentaires ne suffisent pas à réduire l'influence des facteurs de risque. Il sera préférable d'utiliser différentes classes médicamenteuses pour prévenir l'apparition des pathologies cardiovasculaires et ainsi repousser le risque de survenue des manifestations ischémiques. Il faudra également insister sur l'importance d'une observance rigoureuse. Il appartient au pharmacien d'accompagner le patient tout au long de son traitement.

a. Les hypolipémiants

Les hypolipémiants vont avoir pour rôle de réduire les taux sanguins de cholestérol et triglycérides. Il existe plusieurs classes médicamenteuses utilisables, en pratique chaque classe est assignée à un type de pathologie ou à un type de patient. On observe plusieurs cibles thérapeutiques qui permettront des efficacités de traitement variable.

La cible majoritaire de ces traitements est l'HMG-CoA réductase, cette enzyme majoritairement hépatique, est responsable de la synthèse endogène de cholestérol à partir d'Acétyl-CoA.

Les statines

Les statines[36] sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, elles agissent en inhibant de façon compétitive cette cible. Les différentes molécules sont: pravastatine (Vasten® et Elisor®), atorvastatine (Tahor®), rosuvastatine (Crestor®), fluvastatine (Lescol®) et simvastatine (Zocor® et Lodales®)(Figure 26). Cette classe thérapeutique exerce un effet hypocholestérolémiant puissant mais son action se limite uniquement à la production de cholestérol endogène.

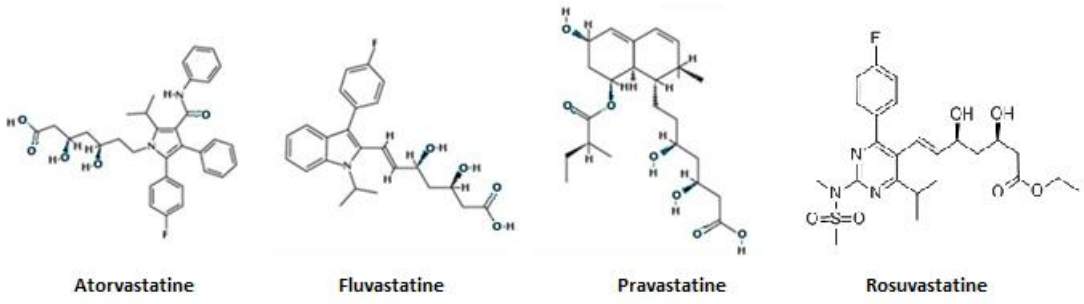


Figure 26: Les différentes statines[88]

Sa métabolisation est hépatique, elle implique le système des cytochromes et plus particulièrement le CYP3A4, il faudra donc faire attention aux potentielles interactions médicamenteuses. L'efficacité maximale est observée après 4 à 6 semaines de traitement. Elles permettent une réduction du cholestérol total de 30%, du LDL cholestérol de 20 à 40%, des triglycérides de 10% et une augmentation du HDL cholestérol de 10%.

En raison de leur action exclusive sur le cholestérol endogène, il est nécessaire de les associer à un régime alimentaire hypocholestérolémiant et à la correction des autres facteurs de risque cardiovasculaire particulièrement le tabac et la sédentarité.

Elles sont indiquées dans: les hypercholestérolémies de type IIa/IIb/III, la prévention de l'IDM, la prévention en post-IDM et les hyperlipidémies chez les sujets transplantés sous immunosuppresseurs. En revanche la pravastatine se distingue des autres statines par son caractère hydrophile. Cette caractéristique réduit considérablement son taux de fixation aux protéines plasmatiques. Elle n'est que peu métabolisée par le complexe des cytochromes P450 ce qui la rend très utile dans le cas des transplantations.

L'élimination est majoritairement rénale, à plus de 70%, exceptée pour la rosuvastatine et l'atorvastatine qui sont éliminées par voie biliaire.

Les effets indésirables sont dose-dépendant et essentiellement musculaires[37] avec: des crampes, des claquages voire une rhabdomyolyse. Ce mécanisme toxique aurait plusieurs origines: un défaut de transport du calcium, un stress oxydatif, une réaction auto-immune, une mutation du protéasome et un polymorphisme des gènes codants pour les protéines de transport (ABCB1 et SLCO1B1). On retrouve également fréquemment des troubles digestifs communs: constipation, diarrhée, nausées, crampes gastro-intestinales.

Pendant toute la durée du traitement on surveillera avec attention les transaminases (ASAT et ALAT) et les CPK. Toute élévation significative de ces paramètres entrainera un arrêt de l'administration de la molécule et une normalisation rapide des paramètres biologiques.

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses, cela provient de la métabolisation hépatique par le CYP3A4.

Les inhibiteurs enzymatiques impliqués sont:

- les antifongiques azolés (kétoconazole, voriconazole, itraconazole, fluconazole...),
- certains macrolides (erythromycine, clarithromycine, télithromycine...),
- les inhibiteurs de protéase du VIH (ritonavir, lopinavir, azatanavir...),
- les immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus, sirolimus...),
- les inhibiteurs calciques (diltiazem et vérapamil),
- le jus de pamplemousse.

Les inducteurs enzymatiques impliqués sont:

- les antiviraux (efavirenz, etravirine...),
- les antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne...),
- le millepertuis.

Du fait de leur élimination selon le même mécanisme, il est contre-indiqué d'administrer conjointement deux statines ou une statine et un fibrate. Cela permet d'éviter l'apparition de graves effets indésirables musculaires.

Il est primordial de savoir que l'HMG-CoA réductase possède un pic d'activité nocturne, c'est pourquoi traditionnellement les statines sont prescrites le soir[38]. La nouvelle génération de statine notamment l'atorvastatine et la rosuvastatine permettent une prise à n'importe quel moment de la journée car leur demi-vie est longue, près de 20h. Il est à noter que la simvastatine, est la seule molécule utilisée en thérapeutique à être une pro-drogue, pour une efficacité optimale il sera préférable de l'administrer le soir.

En 2014, la statine la plus prescrite était l'atorvastatine, en effet l'assurance maladie encourage la prescription des génériques car le coût est peu élevé (0,24€/jour), la tolérance et l'efficacité sont bonnes. A contrario la prescription de Crestor® et de son générique, la rosuvastatine, ont fortement baissé au cours de ces dernières années, principalement à cause de son coût élevé. Depuis le 1er novembre 2014, l'assurance maladie a mis en place une procédure de demande d'accord préalable avant l'initiation d'un traitement[39].

Cet accord est soumis au médecin conseil de l'assurance maladie et il tient compte de deux critères[40]:

- patient présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote,
- contre-indication à l'atorvastatine et la simvastatine chez un patient à haut risque cardiovasculaire ou avec plusieurs facteurs de risque.

En plus de la réduction du taux de LDL cholestérol, les statines possèdent des activités pléiotropiques[41]. Elles possèdent d'autres actions:

- la régulation de l'expression de facteurs vasoactifs tels que l'endothéline-1 et l'angiotensine II qui permettent la relaxation des vaisseaux sanguins,
- effet antioxydant au niveau des cellules endothéliales,
- une amélioration de la fonction endothéliale avec un renforcement de la production de NO et un effet antiagrégant plaquettaire,
- stimulation de l'angiogenèse capillaire,
- inhibition de la fonction plaquettaire par réduction de l'expression du facteur tissulaire,
- renforcement de l'activité fibrinolytique du plasma,
- réduction de l'inflammation par modulation des cytokines inflammatoires mise en évidence par une baisse de la CRP plasmatique et de l'infiltration leucocytaire.

D'une manière globale les statines permettent de stabiliser la plaque d'athérome en agissant sur plusieurs mécanismes: fonction endothéliale, hémostase et inflammation. Ces effets pléiotropiques des statines permettent de réduire la morbi-mortalité des pathologies coronaires et des accidents vasculaires.

Les fibrates

Les fibrates constituent la seconde famille de traitement hypolipémiant avec une action majoritaire sur le taux de triglycérides. On observe un effet hypotriglycéridémiant marqué avec un effet hypocholestérolémiant modéré. Il n'y a inhibition de l'HMG-CoA réductase qu'à hauteur de 50%. Les différentes molécules sont: fénofibrate (Lipanthyl®) et ciprofibrate (Lipanor®) (Figure 27).

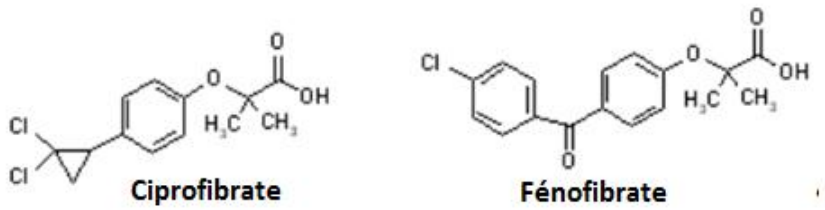


Figure 27: Les différents fibrates[88]

L'effet majoritaire des fibrates repose sur l'activation de la lipoprotéine lipase, en plus ils favorisent la production d'apoprotéine A et réduisent la production d'apoprotéine B. Cela permet de réduire également le taux de LDL et d'augmenter légèrement le taux de HDL. Les fibrates stimulent la synthèse du PPAR alpha (Peroxisome Proliferator Activating Receptor) qui active la transcription des gènes codant pour la LPL.

Ils possèdent une forte liaison aux protéines plasmatiques ainsi qu'une élimination essentiellement rénale. Le fénofibrate, possède également un effet uricosurique intéressant, en effet il diminue l'uricémie de 20% en augmentant son excrétion urinaire. Cette caractéristique importante le rend très intéressant dans le traitement de fond de la goutte associé à une dyslipidémie.

Malgré leur efficacité évidente dans le traitement des dyslipidémies, ils ne sont jamais utilisés dans la prévention de la maladie athéromateuse, contrairement aux statines, à cause de leur faible réduction du taux de cholestérol. Cependant, d'après une méta-analyse récente[42,43], leur utilisation en prévention primaire a montré une diminution du risque cardiovasculaire. Ils sont indiqués en cas d'hypertriglycéridémie dépassant les 4g/L ainsi que dans les cas d'intolérance aux statines.

Ces molécules sont toujours associées à un régime alimentaire appauvri en graisses, mais aussi à d'autres mesures non pharmacologiques comme l'exercice physique ou la perte de poids. L'absorption intestinale est influencée par la prise alimentaire, en effet les fibrates sont insolubles en milieu aqueux. La prise alimentaire, en particulier les repas gras, favorise l'absorption intestinale. Il sera donc recommandé de prendre les fibrates au moment des repas.

L'effet indésirable majeur est musculaire et dose-dépendant, on observera myalgies et rhabdomyolyse en particulier dans les cas d'insuffisance rénale. Des atteintes hépatiques peuvent également avoir lieu, elles sont mises en évidence par une élévation des transaminases (ASAT et ALAT) marquant la cytolyse hépatique.

Cela implique que pendant toute la durée du traitement on surveillera avec attention les transaminases et les CPK. Toute élévation significative de ces paramètres entrainera un arrêt de la molécule. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique on pourra réduire la posologie de 30 à 60%.

En raison de la forte liaison aux protéines plasmatiques, on observera une interaction importante avec les anticoagulants oraux de type antivitaminiques K (AVK). Lors de toute instauration de traitement, il faudra une surveillance accrue de l'INR afin de trouver l'équilibre entre fibrates et AVK.

Dans le cas d'une dyslipidémie restant incontrôlée avec un traitement par fibrate seul, il faudra discuter d'une association avec d'autres molécules. L'administration conjointe de statine est à

proscrire car cela augmente grandement la probabilité de survenue de manifestations musculaires et rénales[44].

Dans le cas d'un traitement antirejet par ciclosporine, la surveillance accrue de la fonction rénale est importante. En effet, les fibrates renforcent la néphrotoxicité de la ciclosporine. La surveillance de la fonction rénale par l'estimation de la clairance de la créatinine sera initiée et maintenue tout au long du traitement.

L'ezetimibe, Ezetrol®

L'ezetimibe (Figure 28) est le seul représentant de la troisième classe de traitement hypolipémiant. C'est le seul à posséder une action sélective intestinale, il inhibe spécifiquement l'absorption du cholestérol alimentaire et biliaire ainsi que des phytostérols apparentés.

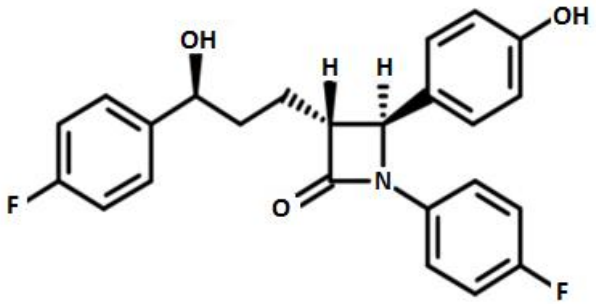


Figure 28: L'ezetimibe[88]

Son action principale a lieu au niveau des cellules constituant la bordure en brosse de l'intestin grêle, il agit sur le récepteur NPC1L1. Cette cible thérapeutique est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols. L'ezetimibe va réduire jusqu'à 50% l'activité de ce récepteur, elle permet donc une synergie d'action avec les statines. Sa métabolisation est hépatique mais aussi intestinale pour donner des métabolites eux aussi actifs. Son élimination est fécale et urinaire sous forme inchangée. Du fait de cette élimination urinaire, l'administration devra être discutée chez les patients ayant une fonction rénale détériorée, car cela augmente l'exposition du patient. On observe une réduction du cholestérol total de 17% et du LDL de 19% sous 4 à 6 semaines. Pour une efficacité maximale, il faudra associer un régime alimentaire adapté et soutenu. Il sera dans la majorité des cas associé à une statine, pour réduire à la fois l'absorption et la production de cholestérol.

Les effets indésirables sont peu fréquents mais divers, on pourra observer: céphalées, troubles gastro-intestinaux, myalgies, asthénie... Comme pour les autres traitements hypocholestérolémiants, on pourra observer une élévation des transaminases en particulier en cas d'association avec les statines. On effectuera alors un suivi biologique de la créatine phosphokinase.

L'ezetimibe n'est pas un substrat des CYP450, il n'y aura donc pas d'interaction avec les inhibiteurs et les inducteurs de ce système enzymatique. L'association avec les statines ne provoquera pas d'interactions particulières, cela augmentera seulement la probabilité de survenue d'une manifestation musculaire et de troubles hépatiques. L'association avec les fibrates est à surveiller, cela augmente le risque de survenue d'affections biliaires, notamment de lithiases.

Il est à noter que cette molécule fait partie, depuis le 1er novembre 2014, des traitements nécessitant un accord préalable du médecin conseil de l'assurance maladie[39].

L'assurance maladie a mis en place un arbre décisionnel à destination des prescripteurs, la prescription d'ezetimibe sera acceptée en cas de:

- patient présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote,
- contre-indication à toutes les statines ou objectif de LDL cholestérol non atteint avec une statine seule.

La cholestyramine, Questran®

La cholestyramine (Figure 29) représente le dernier représentant des molécules hypolipémiantes.

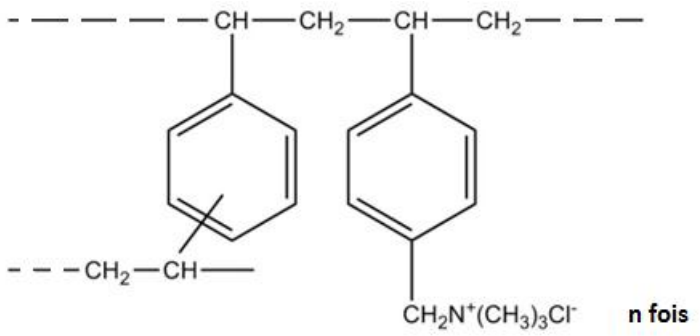


Figure 29: La cholestyramine[88]

Son action est localisée uniquement au niveau intestinal et elle est non sélective. Il s'agit d'une résine synthétique échangeuse d'ions qui n'est pas résorbée au niveau de la muqueuse digestive. Elle fixe les acides biliaires pour former un complexe insoluble. On inhibe ainsi le cycle entéro-hépatique et on augmente son élimination fécale qui sera multipliée par un facteur de 3 à 10. Elle est nullement métabolisée et est éliminée directement dans les selles.

La prise du médicament peut être pluriquotidienne, généralement 3 fois par jour, mais on pourra aller jusqu'à 6 sachets tant que le traitement sera bien toléré. Il est nécessaire de dissoudre le contenu du sachet dans un verre de liquide avant absorption, la spécialité ne doit pas être absorbée sous forme sèche. Dans la pratique, ces contraintes peuvent constituer un frein voire provoquer une non adhésion au traitement.

Son utilisation est très limitée en raison des effets indésirables et des modalités de prise. On observera une réduction du cholestérol total et du LDL de 15 à 20% après 4 à 6 semaines de traitement mais également une augmentation modérée des triglycérides. Après administration orale on n'observera aucune absorption digestive, elle sera intégralement retrouvée dans les selles.

En raison de l'absence d'effet systémique, elle constitue le traitement de choix chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez l'enfant. Par conséquent, on réservera ce traitement aux hypercholestérolémies pures et il sera toujours accompagné d'un régime hypocholestérolémiant assidu.

L'effet indésirable majeur est digestif, très fréquemment est rapportée une constipation pouvant aller, dans de rares cas, jusqu'à l'occlusion intestinale. Au niveau digestif, on pourra également signaler des ballonnements, des nausées, des diarrhées et parfois un météorisme colique. On observera également une malabsorption des vitamines liposolubles (A,D,E et K), de la vitamine B9 ainsi qu'une théorique hypoprothrombinémie en cas de traitement prolongé.

En raison de son mécanisme d'action, c'est-à-dire sa capacité à absorber, on constatera des interactions avec les anticoagulants particulièrement les AVK. En plus de cela, l'absorption de la vitamine K d'origine alimentaire est également réduite. Ces deux phénomènes conjugués perturbent grandement l'équilibre du traitement par AVK, cela impliquera un suivi accru de l'hémostase chez le patient.

Les digitaliques sont également perturbés par cette résine, la concentration plasmatique sera réduite, impliquant un rééquilibrage du traitement à cause d'une marge thérapeutique très étroite.

Les hormones thyroïdiennes subissent le même phénomène d'absorption. En raison de variations interindividuelles importantes, il sera important de réaliser plusieurs mesures de la TSH dès l'initiation du traitement.

En conséquence, il serait préférable d'administrer ces médicaments 2h avant ou 4h après la résine. Cela représente une augmentation du nombre de prises quotidiennes et donc une contrainte supplémentaire au traitement.

Il sera toujours conseillé d'initier le traitement à faible dose, soit 1 sachet par jour, puis de l'augmenter de un sachet par semaine jusqu'à efficacité suffisante. Pour pallier aux effets indésirables on associera des laxatifs lubrifiants. Pour augmenter l'effet hypocholestérolémiant on associera des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. En cas de traitements prolongés, on supplémentera le patient en vitamines A et D.

Les différentes associations hypolipémiantes

Il n'existe actuellement que deux spécialités contenant une association de deux hypolipémiants. L'Inegy® (simvastatine + ezetimibe) est la plus ancienne de ces spécialités, la seconde est le Liptruzet® (atorvastatine + ezetimibe). Ces deux spécialités vont avoir une action au niveau du récepteur NPC1L1 en réduisant l'absorption intestinale de cholestérol, et au niveau de l'HMG-CoA réductase en réduisant la production de cholestérol endogène. On obtient donc une véritable synergie permettant de réduire les taux de LDL cholestérol qui peut atteindre 50% dans certains cas.

L'Inegy® est la dernière spécialité hypolipémiante à nécessiter un accord préalable du médecin conseil de l'assurance maladie. L'assurance maladie a mis en place un arbre décisionnel[46] à destination des prescripteurs, la prescription de cette spécialité sera acceptée en cas de:

- patient présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote,
- objectif de LDL cholestérol non atteint avec une statine seule.

Le Liptruzet® est une association comportant les même classes thérapeutiques, donc avec une efficacité thérapeutique équivalente. Son prix est similaire à celui de l'Inegy® mais contrairement à celui-ci, le Liptruzet® ne nécessite pas d'accord de soin préalable de la part de l'assurance maladie.

En conclusion, ces associations représentent une alternative intéressante en cas de dyslipidémie non maitrisée ou insuffisamment maitrisée par les statines ou les fibrates en monothérapie. L'avantage est que l'on n'expose pas le patient à une augmentation de la toxicité. En effet, en agissant sur deux cibles différentes on obtient une synergie d'action en limitant les effets indésirables (douleur musculaire et rhabdomyolyse).

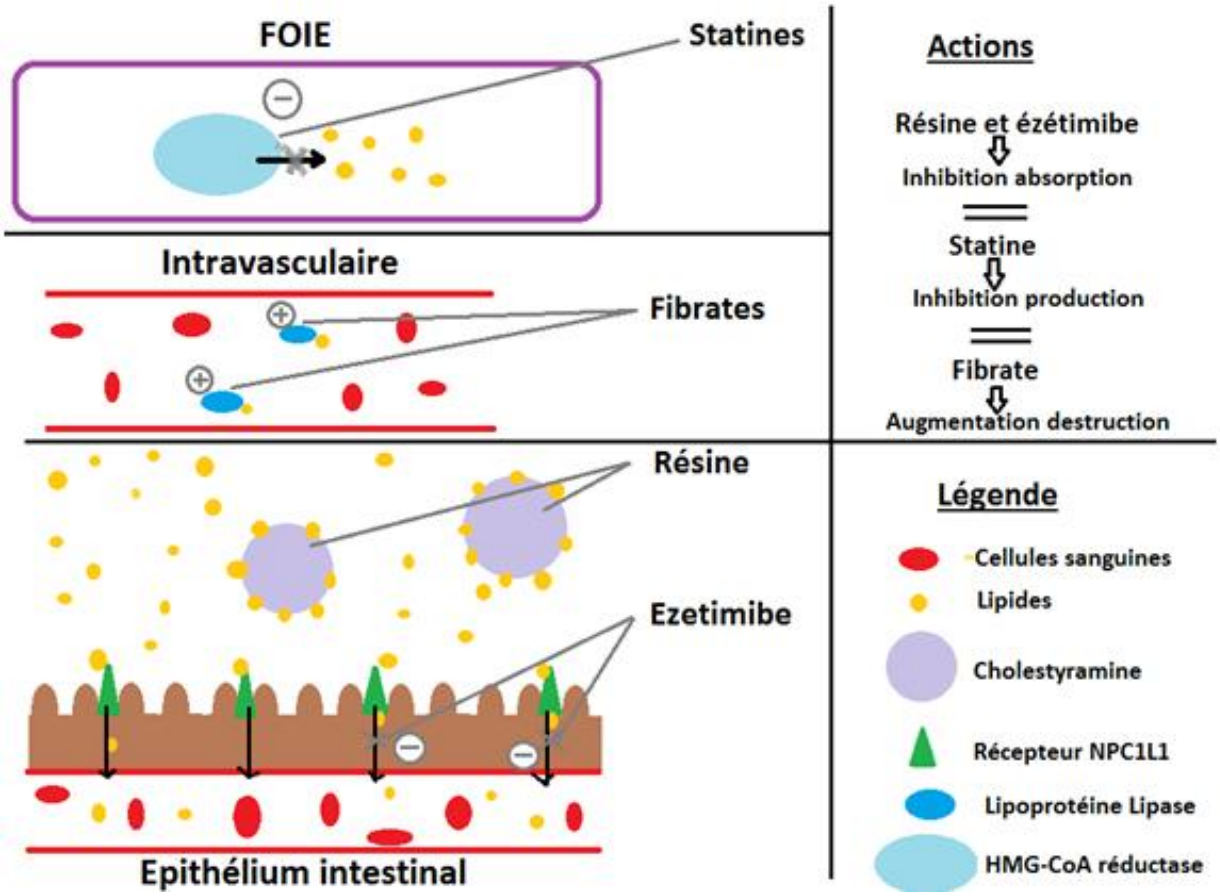


Figure 30: Résumé des caractéristiques des hypolipémiants

Les nouvelles thérapeutiques

Les nouvelles thérapeutiques sont représentées par les inhibiteurs du PCSK9[47,48] (Proprotéine Convertase Subtilisine Kexine type 9). Ce gène, porté par le chromosome 1 est impliqué dans le métabolisme du cholestérol, sa découverte a été réalisée par une unité de recherche française en mai 2003[49]. C'est la présence d'une mutation "gain de fonction" sur le gène codant pour PCSK9 qui provoque l'expression d'une hypercholestérolémie. Cette protéine représente une nouvelle cible thérapeutique et met en évidence une nouvelle voie thérapeutique prometteuse.

La PCSK9 est une enzyme impliquée dans la destruction des récepteurs membranaires au LDL, or ces récepteurs permettent l'endocytose puis la dégradation du LDL cholestérol. Inhiber l'action de cette

enzyme par l'utilisation d'anticorps monoclonaux bloque la dégradation des récepteurs au LDL cholestérol. Actuellement, on dispose de deux molécules: l'alirocumab (Praluent®) et l'évolocumab (Repatha®). Ces nouvelles molécules sont des anticorps monoclonaux humains, les modalités de prise seront totalement différentes car ce sont des injections sous-cutanées.

L'alirocumab (Praluent®)

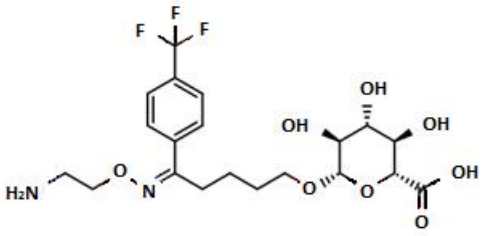


Figure 31: L'alirocumab ou Praluent®[88]

L'alirocumab est indiqué en cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote ou en cas de dyslipidémie mixte en complément d'un régime adapté. Son utilité est majeure si l'objectif de LDL cholestérol est non atteint en cas de traitement par statine seule ou en cas d'intolérance. La commission de transparence de la HAS du 20 avril 2016 a refusé le remboursement de cette spécialité. La raison invoquée est qu'aucun effet sur la morbi-mortalité n'a été mis en évidence par les études cliniques. De plus on ne dispose que de peu de données concernant la tolérance de cette molécule. Les études n'ont duré que 78 semaines au maximum, ce qui ne permet pas d'apprécier à moyen et long terme la possible toxicité.

De nouvelles études, comme l'étude "ODYSSEY Outcome", sont actuellement en cours. En attendant les résultats de celles-ci, ce médicament reste non remboursé et n'est pas à la disposition des médecins. Le conditionnement de cette spécialité est sous forme de seringues pré-remplies à usage unique qui devront être conservées au réfrigérateur.

L'injection sera sous-cutanée après retour à température ambiante, la posologie initiale est de 75 mg toutes les deux semaines, mais si l'objectif n'est pas atteint on pourra augmenter à 150mg. Les résultats montrent une diminution de près de 60% du LDL cholestérol en cas de monothérapie. Les effets indésirables rapportés majoritaires sont ceux correspondant aux injections de manière générale, ce sont un prurit léger et une réaction au point d'injection. Cependant il est également apparu des effets indésirables graves comme des vascularites et un eczéma nummulaire.

L'évolocumab (Repatha®)

L'évolocumab est lui aussi indiqué en cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote ou en cas de dyslipidémie mixte en complément d'un régime adapté. La commission de transparence de la HAS du 15 décembre 2015 a refusé le remboursement de cette spécialité. La raison invoquée est qu'aucun effet sur la morbi-mortalité n'a été mis en évidence par les études cliniques.

Cependant la HAS a reconnu un service médical rendu important chez l'adolescent et l'adulte en cas d'hypercholestérolémie héréditaire homozygote en association avec d'autres thérapies. Le conditionnement de cette spécialité est sous forme de seringues pré-remplies à usage unique de 140mg ou de 420mg qui devront être conservées au réfrigérateur.

Il existe deux protocoles de prise pour l'évolocumab, soit une prise sous-cutanée de 140mg toutes les deux semaines ou alors une seule injection mensuelle de 420mg, dans certains cas on pourra aller jusqu'à 420mg toutes les deux semaines. D'après les études" LAPLACE 2" et "MENDEL 2", les résultats montrent une diminution de près de 70% du LDL cholestérol en cas de monothérapie. La tolérance semble bonne malgré le manque de données disponibles, il persiste donc de nombreuses incertitudes.

Ces inhibiteurs de la PCSK9 ne sont envisageables que dans quelques situations:

- hypercholestérolémie familiale homozygote,
- un très haut risque cardiovasculaire avec efficacité insuffisante ou intolérance aux statines,
- intolérance aux statines et aux fibrates.

Actuellement, ces traitements ne sont pas à la disposition des patients français. Leur efficacité n'ayant pas été formellement démontrée et leur coût très élevé pousse l'assurance maladie à attendre de nouvelles études avant d'autoriser sa prise en charge. Pour information, sur le marché américain où ces deux molécules sont actuellement commercialisées, on estime que le coût de ces traitements s'élève à environ 12 000 euros par an. Actuellement en Europe, le Repatha® est commercialisé entre 6000 et 8000 euros pour un an de traitement, ce qui met en évidence une politique commerciale assez agressive ayant pour but de démocratiser sa prescription.

b. Les antihypertenseurs

Les antihypertenseurs n'agissent pas directement au niveau de la plaque d'athérome, ils réduisent l'élément perturbateur majeur de la plaque, l'intensité du courant artériel en réduisant la pression artérielle.

Les diurétiques

Les diurétiques sont les plus anciens médicaments permettant de réduire la pression artérielle. Leur découverte date des années 50, on possède donc un très bon recul sur ces molécules. Ils permettent d'augmenter l'excrétion urinaire de sodium, ce qui entraine une diminution du volume sanguin et donc de la pression artérielle. Il existe plusieurs classes de diurétiques: de l'anse, thiazidiques et épargneurs potassiques. Chaque classe va agir au niveau rénal mais à des niveaux différents du néphron (Figure 31) impliquant des effets thérapeutiques et une efficacité associée différente.

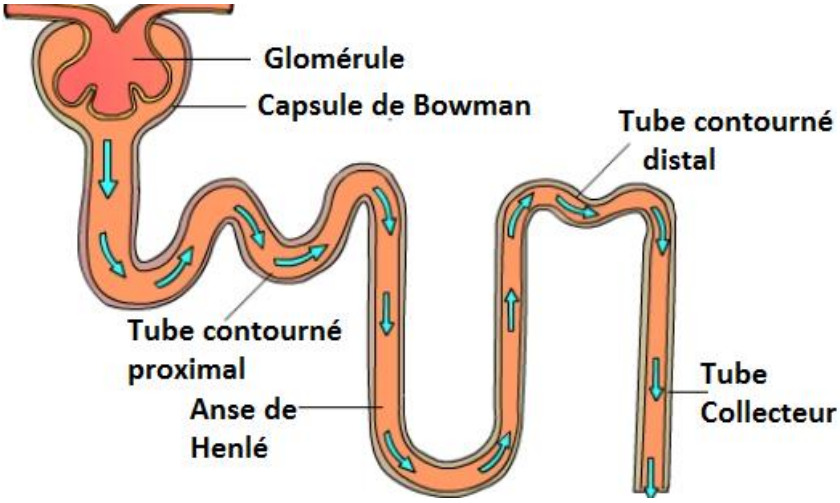


Figure 32: Structure du néphron[89]

Les diurétiques de l'anse sont représentés par deux molécules: le furosémide et le bumétanide. Ils sont: hyponatrémiant, hypokaliémiant et hypochlorémiant. Leur nom provient de leur mécanisme d'action, ils agissent directement au niveau du co-transport Na^+-K^+/Cl^- de la branche ascendante de l'anse de HENLE. Ils y augmentent l'excrétion d'eau, de sodium et de potassium. Leur effet est rapide, puissant et de courte durée. De plus, il est actif même chez l'insuffisant rénal. Le furosémide est également utilisable à forte dose, jusqu'à 1g/jour chez l'insuffisant rénal dialysé, à cette posologie on observera également un effet hypocalcémiant. La voie intraveineuse est également utilisable en cas d'urgence permettant une grande rapidité d'action. A cause de leur cinétique d'action, cette classe thérapeutique est moins adaptée au traitement des hypertensions artérielles non compliquées.

Les diurétiques thiazidiques sont: l'hydrochlorothiazide, l'indapamide et le ciclétanine. Cette classe thérapeutique agit au niveau du tube contourné distal sur le co-transport Na^+/Cl^-. Ils provoquent un effet hyponatrémiant, hypokaliémiant et hypochlorémiant. Leur efficacité est modérée, prolongée et progressive, l'effet dépendra de la dose utilisée. Il existe de nombreuses spécialités associant de l'hydrochlorotiazide à un autre antihypertenseur, avec des dosages variables permettant ainsi de réduire le nombre d'unités de prises pour le patient. En cas d'insuffisance rénale sévère, cette classe thérapeutique perd son efficacité, c'est-à-dire dès que le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30mL/min.

Les diurétiques épargneurs potassiques ou diurétiques hyperkaliémiants sont: la spironolactone et l'éplérérone. Par leur ressemblance conformationnelle avec l'aldostérone, leur action s'exerce au niveau du tube collecteur sur le récepteur à l'aldostérone. C'est une inhibition compétitive qui s'exerce au niveau de l'échangeur Na^+/H^+ et Na^+/K+ ATP_{ase}, cet effet ne sera possible qu'en cas de sécrétion normale d'aldostérone. On obtient un effet hyponatrémiant et hyperkaliémiant, l'efficacité est faible mais il n'expose pas le patient au risque de survenue d'une hypokaliémie.

Sur le marché il existe des associations de différentes classes de diurétiques, elles permettent de limiter les effets indésirables particulièrement l'hypokaliémie. D'autre part, ces associations permettent une synergie d'action par des cibles thérapeutiques différentes sur le néphron.

Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion ou IEC

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion constituent une classe thérapeutique de premier choix dans le traitement de l'hypertension artérielle. L'avantage majeur de ces molécules est qu'elles sont néphroprotectrices. Elles réduisent la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les sujets hypertendus en prévention primaire.

La cible thérapeutique est la kininase II, aussi appelée enzyme de conversion, permettant la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II qui est un vasoconstricteur très puissant. On intervient directement sur le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) qui permet notamment la réabsorption d'eau (Figure 32).

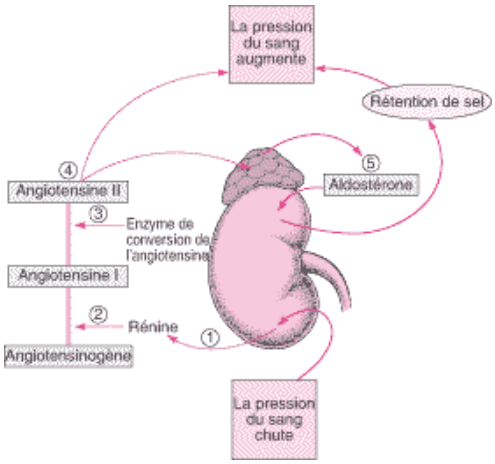


Figure 33: Le Système Rénine Angiotensine Aldostérone[90]

Ce système est également impliqué dans la vasoconstriction des artérioles afférentes rénales qui favorise la rétention hydrique ainsi que dans la sécrétion de l'hormone anti-diurétique (ADH).

La diminution de la pression artérielle s'effectue par plusieurs mécanismes:

- inhibition de la formation d'angiotensine II, qui provoque un effet vasodilatateur direct,
- accumulation d'angiotensine I, qui réduit la sécrétion surrénalienne d'aldostérone provoquant ainsi une augmentation de la natriurèse et une diminution de la kaliurèse,
- une diminution de la volémie par action intra-rénale directe,
- diminution de la pré-charge, pression s'opposant au remplissage des ventricules,
- diminution de la post-charge, pression s'opposant à l'éjection dans l'aorte.

Cette action sur l'enzyme de conversion empêche également la dégradation de la bradykinine. Cette accumulation provoque au niveau rénal une vasodilatation générale alors qu'au niveau pulmonaire on observe une broncho-constriction.

Du fait de son mécanisme d'action on observe des effets indésirables: une toux sèche réfractaire aux antitussifs provoquée par l'accumulation de bradykinine, une hyperkaliémie et une insuffisance

rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement. En pratique, les IEC sont très souvent associés aux diurétiques thiazidiques qui sont hypokaliémiants pour pouvoir réguler la kaliémie.

Tous les IEC sont équivalents sur le plan de l'efficacité, cependant la durée d'action variera d'une molécule à l'autre. Les effets indésirables sont communs à toutes les molécules de la classe, ils cesseront à l'arrêt du traitement et pourront induire un changement de classe thérapeutique. D'autre part, au cours du traitement l'organisme va s'adapter ce qui va provoquer progressivement un échappement thérapeutique.

Il sera nécessaire de surveiller la fonction rénale par le dosage de la créatininémie ainsi que la kaliémie à l'initiation du traitement. Cette classe thérapeutique sera contre-indiquée chez la femme enceinte et allaitante à cause d'une toxicité fœtale générée par un passage transplacentaire.

Les.Antagonistes du Récepteur à l'Angiotensine II (ARA II) ou Sartans

L'angiotensine II se fixe physiologiquement sur les récepteurs AT1 et AT2. Seulement les récepteurs AT1 interviennent dans la régulation de la pression artérielle alors que les fonctions du récepteur AT2 sont encore mal connues. Les antagonistes du récepteur à l'angiotensine II ciblent sélectivement les récepteurs AT1. On obtient un effet antihypertenseur en inhibant la fixation de l'angiotensine II sur son récepteur. Cette classe thérapeutique existe depuis les années 90 et constitue l'alternative principale en cas d'intolérance aux traitements par IEC.

Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques après une bonne absorption digestive. Leur élimination est mixte, à la fois urinaire et hépatique. La diffusion est très bonne même à travers le placenta et dans le lait maternel.

Le mode d'action ne provoque pas d'inhibition de la dégradation de la bradykinine, il n'y aura donc pas de toux persistante avec cette classe thérapeutique. Les effets indésirables sont peu nombreux, essentiellement une hyperkaliémie et une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle en début de traitement.

Il est nécessaire de surveiller la fonction rénale par le dosage de la créatininémie au début du traitement tout en augmentant progressivement la dose administrée. La toxicité fœtale, le passage transplacentaire et dans le lait maternel empêche son utilisation chez la femme enceinte et allaitante.

Les alpha-bloquants

La cible moléculaire de cette classe thérapeutique est le récepteur alpha-1 adrénergique post-synaptique, il exerce un blocage sur ce récepteur. Les effets thérapeutiques sont une diminution des résistances périphériques mais également une réduction de la pression artérielle au niveau du système nerveux central. Leur action est très sélective, ce qui permet de ne pas abaisser la fréquence cardiaque. Ces molécules sont la prasozine (Minipress® et Alpress®) et l'urapidil (Mediatensyl® et Eupressyl®).

La métabolisation de ces molécules est mixte, à la fois urinaire et hépatique. La donnée pharmacocinétique la plus importante est sa courte demi-vie. Elle avoisine les 4h en moyenne, ce qui implique que l'administration doit se faire matin et soir.

L'effet indésirable le plus fréquent est l'hypotension orthostatique, elle peut conduire à la perte de conscience dans les cas les plus graves. Cela arrive le plus souvent lors des instaurations de traitement ou lors d'augmentation brutale de posologie. C'est la première formulation de la prasozine (Minipress®) qui est le plus souvent impliquée. Cela a provoqué la suppression de son remboursement et la mise au point d'une forme à libération prolongée (Alpress®).

c. Les antidiabétiques oraux

Les antidiabétiques oraux ont pour rôle de réduire la glycémie afin d'empêcher les complications vasculaires tardives du diabète. En pratique on associera très fréquemment plusieurs classes thérapeutiques. En agissant à plusieurs niveaux on obtient une synergie d'action des différents traitements et on réduit les effets indésirables.

Les biguanides

La classe thérapeutique des biguanides n'est représentée que par une seule molécule: la metformine. C'est l'antidiabétique oral le plus prescrit chez le sujet obèse malgré des interactions médicamenteuses pouvant être graves. Cependant il existe deux formulations différentes qui n'auront pas la même tolérance digestive: le chlorhydrate de metformine (Glucophage®) et l'embonate de metformine (Stagid®).

Le mécanisme d'action repose sur plusieurs phénomènes:

- augmentation de l'affinité des récepteurs pour l'insuline, par phosphorylation de son récepteur, mais cela nécessite une production basale d'insuline,
- augmentation de la glycogénogenèse, par modulation de la glycogène-synthase,
- augmentation de la sensibilité musculaire à l'insuline, qui augmente la captation et l'utilisation du glucose périphérique,
- inhibition de la néoglucogenèse hépatique, qui transforme le lactate en pyruvate,
- inhibition de la glycogénolyse hépatique, qui libère du glucose à partir du glycogène,
- inhibition de la glycolyse aérobie, qui va provoquer une augmentation de la formation de lactates via la le métabolisme anaérobie,
- retarde l'absorption intestinale du glucose,
- effet anorexigène et augmentation de la dépense énergétique.

Cette option thérapeutique correspond au traitement de première intention chez le diabétique non insulino-dépendant après l'échec des mesures hygiéno-diététiques. Son avantage majeur est que le risque de provoquer une hypoglycémie est quasiment nul. Elle inhibe la production hépatique de

glucose, on dit parfois qu'elle est antihyperglycémiante ou normoglycémiante. Très fréquemment on l'associera aux sulfamides hypoglycémiants ou aux glinides, elle pourra aussi être associée à l'insulinothérapie.

La metformine ne subit aucun métabolisme, son élimination est rénale sous forme inchangée, il faudra donc particulièrement surveiller la fonction rénale tout au long du traitement.

L'effet indésirable le plus fréquemment rencontré est la diarrhée, elle peut même conduire à un arrêt du traitement. Néanmoins il apparait qu'en fonction du sel de metformine utilisé, les effets digestifs pourront être réduits, l'embonate de metformine est bien mieux tolérée sur le plan digestif.

Pour augmenter la tolérance digestive il est recommandé:

- une augmentation progressive de la posologie,
- une prise pendant les repas,
- dans les cas sévères on associera des antispasmodiques ou des pansements digestifs.

L'équilibre alimentaire sera important, sinon cela pourra conduire à des malaises par acidose lactique en particulier lors de l'ingestion d'alcool ou lors d'efforts physiques prolongés. les symptômes cliniques sont: fatigue extrême d'apparition brutale, douleurs abdominales et troubles digestifs.

Il existe des interactions importantes avec les produits de contraste iodés (Ioméron®, Visipaque®...) éliminés eux aussi par voie rénale, provoquant alors un surdosage en metformine. Cela expose au risque d'acidose lactique, en conséquence il est nécessaire d'interrompre la metformine 48h avant toute injection de produit de contraste iodé. Il faudra également administrer une hydratation abondante durant toute la durée de l'examen.

Les sulfamides hypoglycémiants

Les sulfamides hypoglycémiants sont représentés par plusieurs molécules: glimépiride (Amarel®), Glibenclamide (Daonil®) et Gliclazide (Diamicron®). Leur cible thérapeutique est la sous-unité SUR-1 Sulfonylurea Réceptor 1) du récepteur canal K^+/ATP situé sur les cellules béta des îlots de Langerhans. La dépolarisation membranaire provoquée par l'activation de ce canal ionique va augmenter la concentration en calcium intracellulaire qui provoque la libération de granules d'insuline dans la circulation sanguine. En plus de cette activité insulino-sécrétrice, ces molécules sont également à l'origine d'une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Ces mécanismes d'action nécessitent une sécrétion basale d'insuline, ils seront inefficaces en cas de destruction totale des îlots de Langerhans.

Leur liaison aux protéines plasmatique est très élevée, environ 99%, ce qui va être à l'origine de possibles interactions médicamenteuses avec des molécules capables de déplacer sa fixation plasmatique. Il faudra particulièrement faire attention lors de l'introduction d'un par AVK, fibrates ou allopurinol, le risque sera de provoquer des hypoglycémies fréquentes. Les traitements associés au miconazole (Daktarin®) ou aux antidiabétiques oraux de la famille des glinides (Novonorm®) donneront des hypoglycémies sévères, en conséquence ils sont contre-indiqués.

L'initiation de traitement se fera à dose très progressive sous surveillance glycémique. Particulièrement en cas d'insuffisance rénale où les hypoglycémies seront fréquentes jusqu'à obtention d'un traitement équilibré.

Il faudra également préciser au patient que la prise se fait au moment du repas, si un repas n'est pas pris il faudra sauter la prise sous peine de provoquer une hypoglycémie sévère. On utilisera cette classe thérapeutique chez le patient non obèse car l'augmentation de sécrétion d'insuline favorise la prise de poids. L'administration conjointe de béta-bloquants a pour conséquence de masquer les effets de la réaction adrénergique provoquée par l'hypoglycémie, il faudra être particulièrement vigilant lors de ces associations.

Les glinides

Cette famille thérapeutique ne contient qu'un seul représentant: le répaglinide (Novonorm®). Le mode d'action est identique à celui des sulfamides hypoglycémiants avec pour seule différence d'utiliser un site de fixation différent de SUR-1. Il y aura également une synergie d'action avec les sels de metformine. Le répaglinide est un insulino-sécréteur augmentant également la sensibilité des récepteurs à l'insuline. Ces mécanismes d'action nécessitent une sécrétion basale d'insuline, ils seront inefficaces en cas de destruction totale des îlots de Langerhans.

L'activité hypoglycémiante est rapide mais de courte durée à cause de la demi-vie de l'ordre d'une heure, ce traitement nécessite donc une prise pluriquotidienne. La métabolisation est presque exclusivement hépatique (92%) et fait intervenir les CYP 3A4 et CYP2C8. On observera alors des interactions en cas d'administration d'inhibiteurs ou d'inducteurs de ce système enzymatique.

Les hypoglycémies font partie des effets indésirables fréquents particulièrement en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Du fait de leur mode d'action identique , les sulfamides hypoglycémiants sont contre-indiqués en association au répaglinide, on lui associera généralement la metformine.

Il faudra également préciser au patient que la prise se fait au moment du repas, si un repas n'est pas pris il faudra sauter la prise sous peine de provoquer une hypoglycémie sévère. On utilisera cette classe thérapeutique chez le patient non obèse car l'augmentation de sécrétion d'insuline favorise la prise de poids. L'administration conjointe de béta-bloquants à pour conséquence de masquer les effets de la réaction adrénergique provoquée par l'hypoglycémie, il faudra être particulièrement vigilant lors de ces associations.

Les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 ou gliptines

Cette classe thérapeutique est représentée majoritairement par deux molécules: la sitagliptine et la vidagliptine. La cible thérapeutique est le système des incrétines[50], ces molécules sont des hormones peptidiques libérées par les cellules de l'épithélium intestinal lors du passage des nutriments.

Ces incrétines sont le GLP-1 (Glucose Like Peptide-1) et le GIP (Glucose-dependant Insulinotropic Polypeptide), elles agissent à différents niveaux:

- sur le pancréas, au niveau des cellules beta de Langerhans pour stimuler la sécrétion d'insuline mais elle est dépendante du glucose,
- sur le pancréas, au niveau des cellules alpha des îlots de Langerhans pour réduire la sécrétion de glucagon,
- sur le cerveau, en augmentant la sensation de satiété et réduisant la prise alimentaire,
- sur le système digestif, la vidange gastrique est diminuée,
- sur le foie, diminution de la synthèse de glucose par néoglucogenèse.

Les incrétines sont dégradées au niveau sanguin par l'action d'une enzyme, la DPP-4 (Dipeptidyl-Peptidase-4) puis excrétées par voie rénale, cela empêche la sécrétion continue d'insuline. La DPP-4 constitue une cible thérapeutique de choix afin de réduire la glycémie. En inhibant son action on va prolonger la durée de vie des incrétines et potentialiser leurs actions notamment au niveau pancréatique en période postprandiale.

Les inhibiteurs de la DPP-4 ne sont jamais utilisés en monothérapie car ils ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie, il s'agit d'un protocole hors AMM. Le plus souvent ils seront associés à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiants en cas d'équilibre glycémique non maitrisé. Ils pourront aussi être inclus dans une trithérapie incluant insuline et metformine.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont: les troubles digestifs, les troubles infectieux et les douleurs articulaires inflammatoires. A cause de leur élimination rénale, on réduira la posologie uniquement chez l'insuffisant rénal.

2.La prévention secondaire

La prévention secondaire s'adresse aux patients ayant déjà présenté un symptôme, une complication cardiovasculaire ou chez qui une lésion athéromateuse a été mise en évidence par un examen d'imagerie. L'objectif est de réduire la probabilité de survenue d'une récidive de la maladie ou d'apparition d'une complication dans un autre territoire vasculaire.

Dans ce cas précis, la suppression des facteurs de risque est encore plus importante. En prévention secondaire l'objectif est plus exigeant en ce qui concerne le dosage du LDL-cholestérol. Selon les dernières recommandations de l'HAS[51] datant de février 2017, le taux de cholestérol LDL doit être inférieur à 1g/L soit 2,6mmol/L voire 0,7g/L soit 1,8mmol/L dans les cas où le risque cardiovasculaire est le plus élevé.

La prévention secondaire associée à la réduction des facteurs de risque montre un effet très favorable sur la diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire[52]. Cette efficacité est d'autant plus marquée quand il s'agit de patients à très haut risque de récidive cardiovasculaire. Cependant on constate la difficulté pour la majorité des patients à respecter les règles hygiéno-diététiques et les

traitements prescrits sur le long terme. Cela complique considérablement l'atteinte des objectifs thérapeutiques.

En prévention secondaire, on mettra en place des traitements permettant d'agir au niveau cardiaque, vasculaire et sur la réaction de coagulation intravasculaire.

A. Les anti-ischémiques

Ces classes thérapeutiques ont pour but d'augmenter l'apport d'oxygène en aval des lésions vasculaires. Les divers mécanismes d'action vont permettre de lutter contre l'ischémie des tissus. Les classes thérapeutiques suivantes font partie des plus prescrites en cardiologie car leur efficacité n'est plus à démontrer en matière de prévention du risque cardiovasculaire.

a. Les béta-bloquants

Les béta-bloquants sont largement utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle depuis le milieu des années 60, même si initialement ils étaient prescrits dans la maladie coronaire. La cible thérapeutique de cette classe médicamenteuse est liée au blocage des récepteurs béta-adrénergiques. Cette cible est située au niveau du système cardiovasculaire et du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Au niveau cardiaque les béta-bloquants sont:

- chronotrope négatif, diminution de la fréquence cardiaque,
- inotrope négatif, diminution de la contractilité cardiaque,
- dromotrope négatif, allongement de la conduction auriculo-ventriculaire,
- bathmotrope négatif, diminution de l'excitabilité cardiaque.

Ces molécules provoquent un antagonisme compétitif avec les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) sur les récepteurs béta-adrénergiques, quelque soit leur localisation.

Au niveau cardiovasculaire les effets thérapeutiques seront différents:

- en phase aiguë, on observe une diminution de la fréquence cardiaque, c'est l'effet chronotrope négatif, mais en même temps il y a augmentation des résistances périphériques par baroréflexe, au final il n'y a pas d'effet hypotenseur,
- en phase chronique, l'effet chronotrope négatif perdure alors que le baroréflexe disparait, il y aura diminution du débit cardiaque et des résistances périphériques alors la pression artérielle diminue.

Pression $_{\text{Artérielle}}$ **= Débit** $_{\text{cardiaque}}$ **x Résistances** $_{\text{périphériques}}$

Au niveau du système rénine-angiotensine-aldostérone, le blocage des récepteurs béta-adrénergiques entraine:

- une diminution de la sécrétion de rénine,
- une baisse du taux d'angiotensine II,
- une baisse de d'aldostérone.

Au final cela provoque un effet hypotenseur mais aussi une légère hyperkaliémie.

Les béta-bloquants seront classés en fonction de plusieurs propriétés pharmacologiques:

- la cardiosélectivité, certaines molécules n'agissent que sur les récepteurs béta-adrénergiques-1 localisés principalement au niveau cardiaque, ils seront dit "cardiosélectifs" mais le terme plus correct est "béta-1 sélectif",
- l'activité sympathomimétique intrinsèque, cela correspond à une activité agoniste partielle sur le récepteur béta-adrénergique impliquant un effet bradycardisant moins marqué,
- un effet antiarythmique "amiodarone like", allongeant le potentiel d'action par ralentissement des courants potassiques, le seul béta-bloquant à posséder cette action est le sotalol (Sotalex®) classé en anti-arythmique de classe III selon la classification de Vaughan-Williams.

Cette classe thérapeutique possède donc plusieurs sous-groupes en fonction de leurs propriétés pharmacologiques principales: la cardiosélectivité et l'activité sympathomimétique intrinsèque (Tableau 6).

	Cardiosélectif	Non cardiosélectif
Activité sympathomimétique intrinsèque	Acébutolol (Sectral®) Céliprolol (Célectol®)	Pindolol (Visken®)
Sans activité sympathomimétique intrinsèque	Aténolo (Ténormine®) Bisoprolol (Cardensiel®) Nébivolol (Témerit®)	Nadolol (Corgard®) Propranolol (Avlocardyl®) Labétalol (Trandate®)

Tableau 6: Propriétés pharmacologiques des principaux béta- bloquants

D'un point de vue pharmacocinétique, on sépare les béta-bloquants en deux classes en fonction de la durée de leur demi-vie. Les molécules à demi-vie courte (propranolol, acébutolol...) obligent à une administration pluriquotidienne ou l'utilisation de forme à libération prolongée. Celles à demi-vie plus longue (nadolol, nébivolol...) permettent une seule administration par jour, cependant en début de traitement on fractionnera la dose en deux prises. C'est ce que l'on appelle la phase de titration, elle peut durer jusqu'à 3 mois.

Toutes les molécules de cette classe thérapeutique possèdent une efficacité comparable, le choix thérapeutique dépendra du stade d'hypertension artérielle mais aussi d'éventuelles pathologies associées.

Du fait que les récepteurs béta-adrénergiques sont situés dans de nombreux organes (cœur, poumons, pancréas, œil...), les effets indésirables provoqués peuvent être multiples. Ils seront dans la majorité des cas extra-cardiaques. Les effets indésirables observés sont: bradycardie sévère, syndrome de Raynaud, crise d'asthme, hypoglycémie, insomnies...

Plusieurs interactions médicamenteuses sont à signaler, mais dans le cadre de la maladie athéromateuse, il faudra insister sur l'association avec les traitements hypoglycémiants. En cas d'hypoglycémie provoquée par un mauvais équilibrage diabétique, la réaction adrénergique annonciatrice sera masquée par la bradycardie. Il faudra également faire attention aux inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque (vérapamil et diltiazem), ils sont également inotrope négatif et l'association pourra provoquer des bradycardies excessives.

Il ne faudra jamais interrompre brutalement un traitement par béta-bloquant au risque de déclencher des troubles du rythme voire un IDM chez les patients coronariens à haut risque cardiovasculaire. En présence d'une insuffisance rénale ou hépatique, il faudra choisir une molécule non-éliminée par l'organe défaillant.

Dans le cadre d'une urgence hypertensive, lors de période péri-opératoire ou à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, les béta-bloquants peuvent être utilisés par voie injectable (propranolol, aténolol...). Ces traitements intravasculaires seront exclusivement réservés aux unités de soins intensifs sous ECG et sous contrôle permanent de la pression artérielle.

b. Les inhibiteurs calciques

Leur utilisation comme antihypertenseur date des années 80, l'efficacité dans la prévention secondaire des accidents cardiovasculaires n'est plus à démontrer. Le bénéfice de la prescription d'un inhibiteur calcique sur la morbi-mortalité par réduction de la pression artérielle s'appuie sur les données de l'étude "Syst-Eur 1997". Les inhibiteurs calciques sont répartis en trois familles hétérogènes d'antihypertenseurs: les dihydropyridines (nifédipine, amlodipine...), les benzothiazépines (diltiazem) et les phénylalkylamines (vérapamil).

La cible thérapeutique de ces molécules est le canal calcique voltage-dépendant de type L^{53} (Figure 33). L'action pharmacologique est un blocage du canal empêchant ainsi l'entrée de calcium dans la cellule et par conséquent la contraction vasculaire.

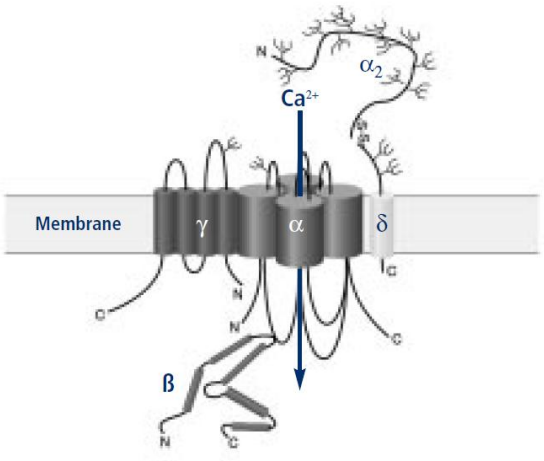


Figure 34:Le récepteur canal voltage dépendant de type L ou Ca_v1[53]

Le blocage s'effectue au niveau des cellules musculaires lisses artérielles et des cellules myocardiques:

- au niveau vasculaire, la réduction de l'influx calcique provoque une relaxation musculaire, il y aura une diminution généralisée des résistances périphériques qui va conduire à la diminution de la pression artérielle,
- au niveau myocardique, la réduction de l'influx calcique génère une diminution de la contractilité (inotrope négatif), de la fréquence (chronotrope négatif) et de la conduction auriculo-ventriculaire (dromotrope négatif).

S'il existe trois familles au sein des inhibiteurs calciques, c'est que leurs actions ne sont pas strictement identiques. Cela repose sur les différents sites de fixation des molécules sur le canal calcique. Les dihydropyridines se fixent préférentiellement sur le canal à l'état fermé sur l'extérieur de la sous-unité alpha, cela provoquera très majoritairement des effets vasculaires. Les benzothiazépines et phénylalkylamines se fixent uniquement sur le canal à l'état ouvert sur l'intérieur de la sous-unité alpha, cela explique une action à la fois myocardique et vasculaire.

Le diltiazem (Tildiem®) et le vérapamil (Isoptine®) appartiennent également à la classe IV des anti-arythmiques selon la classification de Vaughan-Williams. Cette indication est liée aux effets myocardiques par réduction de la conduction auriculo-ventriculaire, c'est l'effet dromotrope négatif.

Les dihydropyridines possèdent un effet vasodilatateur artériel très puissant, il est supérieur aux deux autres familles d'inhibiteurs calciques, cependant il n'y a aucune activité bradycardisante. Leur demi-vie est de l'ordre de 24h en général ce qui permet une seule administration quotidienne, exceptée pour la nicardipine qui est de 8h. Les demi-vie du diltiazem et du vérapamil sont faibles, ce qui obligera à une prise de la dose quotidienne fractionnée en 2 à 3 fois par jour.

On observera deux classes d'effets indésirables, selon qu'ils sont liés au tropisme cardiaque ou vasculaire. Pour les dihydropyridines, on observera: des céphalées, des bouffées de chaleur et des œdèmes des membres inférieurs. Pour le diltiazem et le vérapamil, on observera: des bradycardies, des bloc auriculo-ventriculaires et une constipation souvent récurrente (vérapamil).

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec le diltiazem, en effet c'est un inhibiteur du CYP 3A4. L'association avec des substrats de ce système enzymatique sera à surveiller en particulier dans le cas des médicaments torsadogènes. Le vérapamil est métabolisé par ce système enzymatique, il pourra y avoir de nombreuses interactions dans les cas d'administration conjointe d'inducteurs ou d'inhibiteurs enzymatiques.

Avec les inhibiteurs calciques la diminution de pression artérielle est dose-dépendante surtout si elle est initialement élevée. L'avantage est qu'il n'y a pas d'échappement thérapeutique en traitement chronique. Dans le cadre d'une hypertension pure on préfèrera utiliser une la famille des dihydropyridines à demi-vie longue, car elle diminue l'activation du baroréflexe sympathique. L'association avec d'autres antihypertenseurs, notamment de la famille des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, permet une diminution du nombre d'accidents cardiovasculaires.

c. Les dérivés nitrés

Les dérivés nitrés constituent une classe thérapeutique très ancienne, en effet leur découverte date de la fin du XIXème siècle. Une des premières molécules était la nitroglycérine, cela représentait un usage détourné d'un explosif très puissant. Cette nouvelle molécule a également amorcé de nouvelles découvertes dans le domaine de l'ischémie cardiaque.

Dans les premiers temps leur mécanisme d'action restait méconnu mais son efficacité remarquable maintenait leur utilisation. Le but de ces molécules est d'augmenter l'apport en oxygène mais aussi de réduire les besoins en oxygène au niveau du cœur.

Le mécanisme d'action repose sur une augmentation du débit coronaire par augmentation du diamètre des artères coronaires ainsi qu'un allongement du temps de perfusion coronaire. La stimulation de la guanylate cyclase contenue dans la cellule musculaire lisse vasculaire, provoque une augmentation de GMP_c et une diminution du calcium intracellulaire. Il se produit alors une relaxation des cellules musculaires lisses, il y a alors une vasodilatation veineuse entrainant une réduction des besoins en oxygène du myocarde.

Il y aura également d'autres effets:

- une redistribution du flux coronaire vers les couches sous-endocardiques sensibles à l'hypoxie, c'est-à-dire vers les zones ischémiées,
- un effet anti-agrégant plaquettaire,
- une vasodilatation cutanée et cérébrale,
- une action dirigée contre le spasme coronaire.

La trinitrine (Figure 34) est le chef de file de cette classe thérapeutique, tous les dérivés nitrés possèdent des groupements $-CONO_2$, ils sont à l'origine du mécanisme d'action. Il y aura libération de monoxyde d'azote ou NO, d'où l'appellation de donneurs de NO.

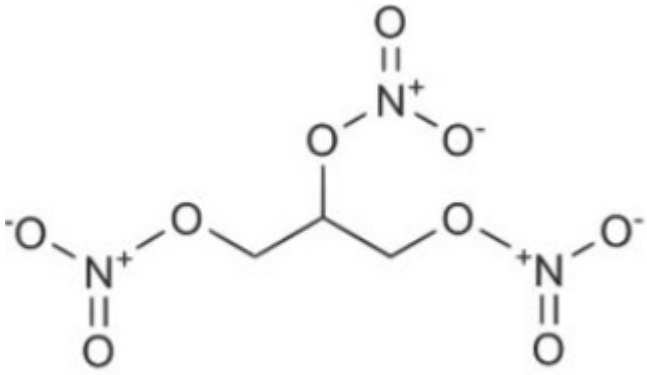


Figure 35: Formule développée de la trinitrine (Natispray®)[88]

Ces molécules sont des pro-drogues, elles n'agissent pas directement, elles doivent subir une action enzymatique pour libérer du monoxyde d'azote. La glutathion-S-réductase permet la libération d'un groupement NO_2 à partir de la molécule de base. Ensuite ce radical est transformé en NO activateur de la guanylate cyclase musculaire. L'effet relaxant n'est pas spécifique du myocarde, il y aura également une action sur les bronches, l'intestin et l'utérus mais l'action prédominante est cardiaque. D'un point de vue de la structure moléculaire, le nombre de molécules de NO libérées n'influence pas l'intensité de la réponse vasculaire mais sa rapidité. Le nombre de ramifications contenues dans le squelette moléculaire augmente la durée d'action.

Ces traitements seront utilisés en cas d'ischémie myocardique dans l'angor instable et en cas de spasme coronaire. En cas d'obstruction coronaire liée à un phénomène athéromateux, les dérivés nitrés fonctionnent également. Ce cas précis n'entre pas dans l'autorisation de mise sur le marché, cependant au niveau clinique on ne pourra pas différencier le spasme coronaire d'une obstruction athéromateuse temporaire.

Le souci majeur de cette classe thérapeutique est l'existence d'un phénomène de tolérance et d'accoutumance. On observera une diminution rapide des effets avec un échappement progressif en cas de traitement au long cours. Ce phénomène est croisé avec tous les dérivés nitrés, il est d'autant plus rapide que les doses administrées sont élevées mais il est réversible à l'arrêt du traitement.

La caractéristique pharmacocinétique principale est sa très mauvaise absorption par voie orale. Cela implique une administration par voie sublinguale ou en intraveineuse dans le traitement de la crise. Dans le cas de la prévention de l'angor, on pourra également utiliser l'administration percutanée sous forme de patch libérant progressivement le composé.

Les effets indésirables sont liés à l'effet thérapeutique recherché, on observera des hypotensions artérielles orthostatiques particulièrement chez la personne âgée polymédiquée. Lors des initiations de traitement, il y aura fréquemment de violentes céphalées et des bouffées vasomotrices s'estompant en quelques jours. Dans les cas de surdosage on pourra avoir un choc hypovolémique par vasodilatation excessive et une aggravation des douleurs angineuses par tachycardie réflexe.

Pour un bon usage des dérivés nitrés il est nécessaire de débuter le traitement à faible posologie pour limiter l'apparition d'effets indésirables particulièrement gênants en début de traitement. Le malade devra impérativement apprendre à identifier la douleur et dès l'apparition des signes d'alerte il faudra administrer le traitement. On associera toujours les dérivés nitrés à d'autres classes

thérapeutiques, en particulier à cause du phénomène d'échappement thérapeutique. Pour préserver leur efficacité, on cherchera à créer des fenêtres thérapeutiques de 8 à 12h sans prise de dérivés nitrés, cela permettra une resensibilisation des récepteurs.

Les interactions les plus marquées ont lieu avec les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil...), les antihypertenseurs et les diurétiques, cela pourra provoquer de graves hypotensions.

B. Les anti-thrombotiques

Les traitements anti-thrombotiques regroupent de nombreuses classes thérapeutiques ayant pour but de prévenir la formation d'un thrombus intravasculaire. On pourra agir à différents niveaux du processus de coagulation pour potentialiser l'effet fluidifiant. Cependant on exposera toujours le patient aux mêmes effets indésirables, qui correspondent à un défaut d'hémostase primaire ou secondaire.

a. Les antiagrégants plaquettaires

Cette classe thérapeutique a pour but d'inhiber l'agrégation plaquettaire, on va empêcher les plaquettes de libérer leur contenu proagrégant. Selon l'étude "Antiplatelet trialist"[54], on constate une réduction de près de 25% de la survenue d'événements cardiovasculaires mortels ou non chez les patients traités par antiagrégant plaquettaire.

Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases

Le seul représentant de cette famille thérapeutique est l'aspirine ou acide acétylsalicylique. Découverte grâce à la botanique, l'acide salicylique est obtenu via l'extraction à partir d'écorce de saule blanc et de feuilles de reine des prés. Par la suite la molécule a été modifiée par l'industrie chimique pour obtenir l'acide acétylsalicylique.

Après sa purification chimique, elle devient très fréquemment utilisée pour son action anti-inflammatoire, anti-pyrétique et antalgique. Sa composante anti-agrégante plaquettaire supplémentaire se révèle très utile d'autant plus qu'elle est présente même à dose faible. Le mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des cyclo-oxygénases. Ces enzymes dégradent l'acide arachidonique en métabolites secondaires: prostaglandines et thromboxane A2.

Les prostaglandines sont impliquées dans de nombreux phénomènes:

- la mise en place de la réaction inflammatoire, qui est un phénomène de défense de l'organisme contre les infections et les traumatismes,
- l'activité cytoprotectrice gastroduodénale, exercée par la sécrétion de substances protectrices telles que le mucus et les ions bicarbonates,
- activité vasodilatatrice rénale.

Le thromboxane A2 est la molécule qui stimule l'agrégation et la prolifération plaquettaire ainsi qu'une vasoconstriction localisée.

C'est cette action sur le thromboxane A2 qui sert à l'activité anti-thrombotique, dès la dose de 75mg (Kardegic®, Aspirine Protect®) par jour. A faible dose (75 à 325mg/jour), on n'obtient pas d'activité anti-inflammatoire ce qui permet à l'organisme de se défendre correctement. La méta-analyse "antiplatelet trialist"[54], démontre clairement que de petites doses quotidiennes d'aspirine sont aussi efficaces et entrainent moins d'effets indésirables que des fortes doses. Les plaquettes étant dépourvues de noyau, elles ne peuvent pas synthétiser à nouveau une cyclo-oxygénase fonctionnelle. A l'arrêt du traitement, l'effet ne se dissipe que sous 8 à 10 jours, ce qui correspond à la durée de vie moyenne d'une plaquette. En raison de la pharmacocinétique de l'aspirine, pour obtenir une antiagrégation rapide, dans le cas d'un syndrome coronarien aiguë par exemple, on devra administrer une dose de charge de 300 à 500mg.

En pratique on pourra observer cette activité par un allongement du temps de saignement réalisé en laboratoire biologie médical. Cependant cette valeur n'est absolument pas corrélée avec l'efficacité du traitement, on ne pourra donc pas se servir de cette donnée dans la surveillance du traitement par antiagrégant.

L'utilisation de l'aspirine en première intention à faible dose possède une efficacité démontrée sur la réduction[55]:

- du risque d'infarctus et de mortalité à la phase aiguë,
- le risque de récidives ou de mortalité secondaire aux événements cardiovasculaires,
- des évènements thromboemboliques après une intervention cardiovasculaire.

L'aspirine est l'antiagrégant de référence toujours prescrit en première intention en raison de son faible coût, 2,91€ pour un mois de traitement, et du faible nombre d'effets indésirables malgré l'administration continue sur plusieurs années.

L'absorption par voie orale et la biodisponibilité sont très bonnes, il s'en suivra un métabolisme hépatique par hydrolyse puis une élimination rénale pour l'aspirine et ses dérivés. La fixation aux protéines plasmatique est importante, il faudra faire attention aux molécules capables de déplacer cette fixation protéique.

Les effets indésirables découlent de l'inhibition de synthèse des prostaglandines qui sont impliqués dans le fonctionnement de nombreux organes: ulcères gastroduodénaux, insuffisance rénale aiguë, bronchospasme et risque infectieux. Il y a également des effets indésirables qui ne sont pas liés à l'activités de prostaglandines: risques hémorragique (gingivorragie, épistaxis...), néphrotoxicité et syndrome de Reyes lors d'infections virales.

Les interactions médicamenteuses sont fréquentes avec les molécules capables de déplacer la fixation protéique notamment les anti-vitamines K dont l'association va augmenter le risque hémorragique.

Les inhibiteurs du récepteur P_2Y_{12}

Cette classe thérapeutique rassemble plusieurs molécules: clopidogrel (Plavix®), ticagrelor (Brilique®) et prasugrel (Efient®). L'efficacité est équivalente à celle de l'aspirine mais il n'y aura pas d'action sur le métabolisme de l'acide arachidonique, réduisant ainsi les effets indésirables.

Le mécanisme d'action repose sur une inhibition de la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) sur le récepteur P_2Y_{12}. Ce récepteur est couplé à une adénylate cyclase qui entraine l'agrégation plaquettaire en condition physiologique. On obtient donc une inhibition de l'agrégation plaquettaire par un autre mécanisme, on pourra donc avoir une synergie d'action en cas d'association à l'aspirine (aspirine+clopidogrel=Duoplavin®).

Le clopidogrel et le prasugrel sont des pro-drogues nécessitant une activation par le métabolisme hépatique avant d'aboutir à un métabolite actif. Le prasugrel subit une seule transformation alors que le clopidogrel subit deux transformations[56] et nécessite l'intervention des CYP 2C19 et CYP 3A4, cela induit deux inconvénients en pratique:

- l'ensemble de ces deux transformations peut durer plusieurs heures, ce qui rend son utilisation incompatible en urgence malgré l'utilisation d'une dose de charge,
- il existe une variabilité de la réponse interindividuelle en raison de l'existence de mutations codant pour le CYP2C19, ce qui peut provoquer une réduction de l'efficacité de la molécule.

Le prasugrel présente une réponse plus rapide, de l'ordre de 30 minutes après administration d'une dose de charge 60mg. Il présente également une majoration d'hémorragies graves qui rendent le gain clinique nul au final. Il faut souligner que contrairement au clopidogrel, le prasugrel, dans le cadre de son AMM doit systématiquement être en administré conjointement avec l'aspirine.

Le ticagrélor lui est un inhibiteur direct et réversible du récepteur P_2Y_{12} , cela implique qu'il ne nécessite pas plusieurs jours pour récupérer une fonction plaquettaire normale. L'administration a lieu deux fois par jour afin de maintenir une activité suffisante. Cela représente son principal inconvénient en comparaison des autres représentant de cette famille thérapeutique.

L'utilisation de cette classe thérapeutique nécessite l'utilisation d'une dose de charge généralement administrée en milieu hospitalier afin d'atteindre la concentration à l'équilibre le plus rapidement possible. La fixation sur les plaquettes étant irréversible, en l'absence de dose de charge l'effet maximal n'est obtenu et persistera qu'après 8 à 10 jours de traitement.

En plus du risque hémorragique, les effets indésirables sont majoritairement d'ordre hématologique. On pourra observer de sévères neutropénies voire des agranulocytoses dans de rares cas. Il peut également apparaitre un phénomène allergique conduisant au déclenchement d'un purpura thrombotique thrombocytopénique par production d'auto-anticorps se produisant sous 2 à 4 semaines.

Il n'y a pas de différence majeure en terme d'efficacité sur la survenue d'évènements cardiovasculaires entre les divers représentants de cette classe thérapeutique[57,58]. En pratique on choisira donc une molécule en fonction du cas du patient, des contre-indications présentes et selon

la situation clinique. Par exemple le prasugrel représente le meilleur choix dans la prévention des thromboses de stent alors que le ticagrelor possède une place de choix dans le syndrome coronarien aiguë sans sus-décalage ST.

Le clopidogrel reste actuellement le plus prescrit de cette classe thérapeutique, cela provient du fait que l'on possède un recul important sur cette molécule et qu'elle est génériquée donc moins couteuse.

Dans les cas de patient à haut risque thrombotique[59], il y aura utilisation d'une thérapie associant deux anti-thrombotiques cependant cela expose à un risque hémorragique très élevé. On associera des molécules agissant sur deux cibles différentes, c'est-à-dire aspirine et inhibiteur de P_2Y_{12} . L'association de deux inhibiteurs de P_2Y_{12} ne renforce pas l'agrégation plaquettaire, au contraire elle entrainerait une augmentation rédhibitoire du risque hémorragique.

b. Les anticoagulants antivitaminiques K

Les antivitamines K ou AVK sont d'anciennes molécules, leur découverte date de 1920 après la description d'une maladie hémorragique atteignant un cheptel bovin. Ce n'est qu'à partir de 1940 que l'on réussit à synthétiser la première molécule à partir de fleurs de mélilot. Cette classe thérapeutique est irremplaçable dans l'arsenal thérapeutique des anti-thrombotiques au long cours.

Comme son nom l'indique, cette classe thérapeutique interfère avec le métabolisme de la vitamine K. Elle est aturellement absorbée au niveau digestif via l'action des sels biliaires mais aussi produite de manière endogène par la flore intestinale. Cette vitamine liposoluble joue un rôle essentiel dans la synthèse de quatre facteurs de la coagulation: II, VII, IX et X. Cette synthèse requiert l'intervention d'une carboxylase qui va utiliser la vitamine K comme co-facteur de la réaction. A la fin de cette réaction on obtient de la vitamine K oxydée. Il est alors nécessaire de recycler cette molécule via deux réductions afin de relancer la synthèse, il existe deux enzymes de recyclage de la vitamine K: la vitamine K-époxyde réductase et la vitamine K-NADH réductase. Les AVK interfèrent avec ce recyclage, en inhibant ces deux enzymes de réduction (Figure 35).

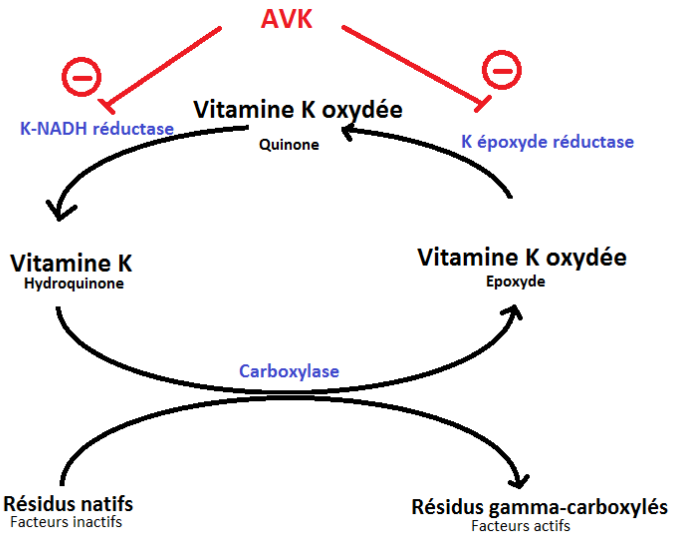


Figure 36: Synthèse des facteurs de la coagulation vitamine-K dépendant

L'action anticoagulante est indirecte car on inhibe l'activation par gamma-carboxylation de certains facteurs de la coagulation. On obtient donc des facteurs agammacarboxylés inactifs ou PIVKA (Protein Induced Vitamin K Antagonist). Leur vitesse d'action va dépendre de la durée de vie des différents facteurs, le facteur VII et la protéine C ayant la plus courte demi-vie (7h), ils seront affectés en premier.

Les molécules présentes sur le marché sont: la fluidione (Préviscan®), la warfarine (Coumadine®) et l'acénocoumarol (Sintrom® et Mini-Sintrom®). Elles ont une excellente absorption digestive, une très grande distribution avec passage transplacentaire. Il y a également une fixation aux protéines plasmatiques réversible pouvant atteindre 99%. Le métabolisme est hépatique via le CYP 2C9, sont élimination est mixte sous forme de métabolites inactifs, excepté pour l'acénocoumarol.

Cette classe thérapeutique est utilisée dans: le traitement et la prévention des récidives des thromboses veineuses, en cas de fibrillation artérielle et dans la prévention des accidents coronariens[60] . L'équilibre du traitement n'apparait que sous 7 jours en moyenne, en conséquence on ne les utilise pas en situation d'urgence. Ils seront indiqués qu'en relai de l'héparine utilisée à la phase aiguë. Pendant une période de 5 à 7 jours, on aura l'administration conjointe d'héparine et d'AVK pour maintenir une action anticoagulante suffisante avant équilibrage du traitement.

La surveillance du traitement est réalisée par la mesure de l'INR, en fonction de la pathologie l'INR cible ne sera pas le même. Dans la majorité des indications, l'INR cible sera de 2,5, mais dans le cas de la prévention des thromboses sur prothèses valvulaires on pourra chercher une cible de 3,5 en fonction du risque thrombogénique intrinsèque à la prothèse[61].

Le mécanisme d'action reposant sur l'activité de la vitamine K, les apports alimentaires vont influencer l'efficacité de traitement mais aussi l'administration éventuelle d'autres médicaments[62]. L'absorption de cette vitamine nécessite l'intervention de la flore bactérienne intestinale qui va permettre la synthèse endogène. L'équilibre du traitement va être évalué par la mesure de l'INR, il faudra trouver le bon équilibre entre les apports alimentaires en vitamine K et les nombreuses interactions susceptibles de potentialiser ou d'inhiber l'action anticoagulante.

L'alimentation va jouer un rôle majeur dans l'équilibrage du traitement, en particulier certains aliments très riches en vitamine K: les choux (350 à 700µg), les épinards (350µg) et les salades (150 à 350µg). D'une manière générale ce sont les végétaux qui contiennent le plus de vitamine K, à portion égale de 100g on constate que ce sont les herbes aromatiques (basilic, thym, persil...) qui en contiennent le plus. Dans le cadre d'un traitement par AVK, il ne s'agit pas de proscrire de l'alimentation tous les apports en vitamine K, il faut au contraire les réguler afin d'atteindre un équilibre avec la dose administrée (Tableau 7).

Dose de vitamine K (en µg)	Aliment riche en vitamine K (portion de 100g)
1715	Basilic déshydraté
1640	Persil frais
1360	Persil déshydraté
1000	Huile de colza
882	Chou vert
541	Epinards
381	Cresson
100	Brocolis
8	Tomate

Tableau 7: Teneur en vitamine K de certains aliments

La tomate possède une situation particulière dans ce classement alimentaire, en effet malgré une faible teneur en vitamine K, il a été rapporté plusieurs évènements hémorragiques. Il est très probable que ces incidents soient liés à la consommation conjointe d'une huile végétale très riche en vitamine K telle que le colza ou le soja.

En plus de l'alimentation, de nombreux médicaments peuvent interférer avec les AVK nécessitant une surveillance accrue de l'INR dès l'instauration de ces traitements. La destruction de la flore intestinale par un traitement antibiotique pourra être à l'origine d'un déficit en vitamine K. De très nombreux médicaments génèrent un risque hémorragique en interférant avec les AVK:

- les antibiotiques et les antiseptiques intestinaux, par destruction de la flore,
- l'huile de paraffine, par inhibition de l'absorption intestinale de vitamine K,
- les inhibiteurs enzymatiques, par diminution du métabolisme hépatique,
- les autres anti-thrombotiques, par synergie d'effet anti-thrombotique,
- miconazole et fibrates, par déplacement de la liaison protéique.

De même certains médicaments vont générer une réduction de l'efficacité des AVK, c'est-à-dire induire un risque thrombotique:

- la cholestyramine et les pansements gastriques, par réduction de l'absorption des AVK,
- les inducteurs enzymatiques, par augmentation du métabolisme hépatique.

Les effets indésirables sont majoritairement d'ordre hémorragique avec des épistaxis et des gingivorragies. On observe également des réactions allergiques en particulier avec la warfarine et l'acénocoumarol. Les AVK sont tératogènes, particulièrement à partir de la 6ème semaine. On

observera des malformations osseuses, nasales et du système nerveux central, ils sont donc à proscrire chez la femme enceinte et allaitante.

Généralement la prise d'AVK se fait quotidiennement le soir avec une surveillance de l'INR le lendemain matin pour pouvoir adapter la posologie en fonction du résultat[63]. A l'instauration du traitement, la surveillance se fera tous les 3 jours jusqu'à obtention d'une posologie maintenant l'INR dans la cible sur deux tests consécutifs. Une fois que l'équilibre est atteint alors on pourra espacer les contrôles, d'abord toutes les semaines puis une fois par mois. En cas de surdosage asymptomatique révélé lors de la surveillance alors que le traitement paraissait équilibré, il faudra prendre des mesures pour réduire le risque hémorragique (Tableau 8).

	INR cible entre 2 et 3	INR cible entre 3 et 4
INR<4	Pas de saut de prise Pas d'administration de vitamine K Rapprocher la surveillance de l'INR	Pas de mesure corrective, INR normal
4<INR <6	Sauter la prochaine prise d'AVK Pas d'administration de vitamine K Effectuer un contrôle quotidien de l'INR	Pas de saut de prise Pas d'administration de vitamine K Rapprocher la surveillance de l'INR
6<INR<10	Arrêt de l'AVK Administration de 1 à 2mg de vitamine K par voie orale (soit 0,5 à1 ampoule de forme pédiatrique) Effectuer un contrôle quotidien de l'INR	Sauter la prochaine prise d'AVK Discuter de l'administration de 1 à 2mg de vitamine K par voie orale Effectuer un contrôle quotidien de l'INR
INR>10	Arrêt de l'AVK Hospitalisation en urgence et avis spécialisé sans délai Administration de 5 à 10mg de vitamine K par voie orale (soit 0,5 à1 ampoule de forme adulte) Effectuer un contrôle quotidien de l'INR	Arrêt de l'AVK Hospitalisation en urgence et avis spécialisé sans délai Administration de 5 à 10mg de vitamine K par voie orale Effectuer un contrôle quotidien de l'INR
Hémorragie grave quelque soit l'INR	Hospitalisation en urgence Arrêt des AVK Administration de 10 mg de vitamine K par voie orale ou IV lente Administration de plasma frais congelé Administration de concentré de complexe prothrombotique (facteurs II, VII, IX et X)	

Tableau 8: Conduite à tenir lors d'un surdosage en AVK

Cette classe thérapeutique possède l'inconvénient de nécessiter une contrôle régulier de l'INR mais elle a également l'avantage d'avoir un antidote simple et peu couteux: la vitamine K.

c. Les anticoagulants à action directe

Cette classe thérapeutique possède plusieurs appellations: Anticoagulant à Action Directe (AAD), Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NACO) et Anticoagulants Oraux Direct (AOD). Ces molécules représentent une nouvelle arme dans l'arsenal thérapeutique anti-thrombotique à la disposition des prescripteurs et des patients[64,65]. Actuellement selon les dernière données de l'ANSM leur prescription est en constante augmentation, cela est dû notamment à l'absence de plusieurs contraintes:

- pas besoin d'une surveillance de l'activité anticoagulante par l'INR,
- absence de contraintes alimentaires,
- moins d'interactions médicamenteuses,
- Rapidité d'action et de dissipation des effets.

Leur mécanisme d'action repose sur une action directe dirigée vers la thrombine (facteur II) ou sur le facteur de STUART (facteurs X) en exerçant une inhibition puissante, directe et réversible. De cette manière on agit directement sur la cascade de la coagulation au niveau de la voie commune de l'hémostase.

Il existe actuellement plusieurs molécules sur le marché:

- un inhibiteur du facteur IIa, le dabigatran (Pradaxa®),
- les inhibiteurs du facteur Xa, le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®).

Le dabigatran est une molécule non peptidique utilisable par voie orale et administrée sous forme de pro-drogue: le dabigatran etexilate(Figure 36). C'est actuellement la seule molécule sur le marché dont l'action est dirigée vers la thrombine.

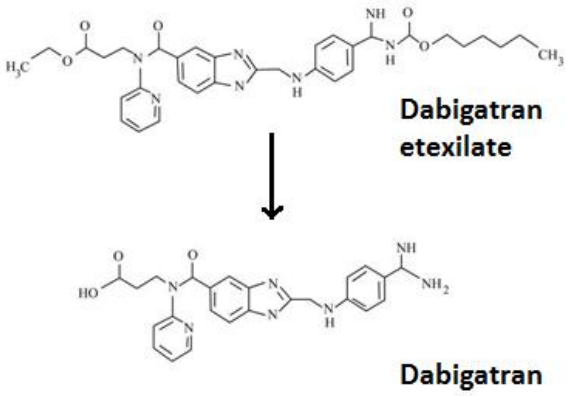


Figure 37: Activation du Pradaxa®[88]

D'un point de vue pharmacocinétique, sa biodisponibilité par voie orale est faible, de l'ordre de 3 à 7% ce qui induit une forte variabilité interindividuelle. La liaison aux protéines sériques est faible, de l'ordre de 35% ce qui n'expose pas au risque de déplacement par d'autres molécules. Sa métabolisation donne des dérivés actifs et son élimination se fait par voie urinaire. En conséquence

l'administration chez l'insuffisant rénal dont la clairance sera inférieure à 30mL/min. La demi-vie étant courte il sera nécessaire de l'administrer deux fois par jour, particulièrement dans le cas de la prévention des embolies artérielles. On réduira la posologie à partir de 75 ans et en cas d'augmentation des transaminases dès deux fois la valeur normale.

Le rivaroxaban et l'apixaban sont des molécules non peptidiques administrées par voie orale et directement actives (Figure 37). Leur action est dirigée contre le facteur de Stuart activé qu'il soit: libre, engagé dans le complexe prothrombinase ou au sein du caillot de fibrine.

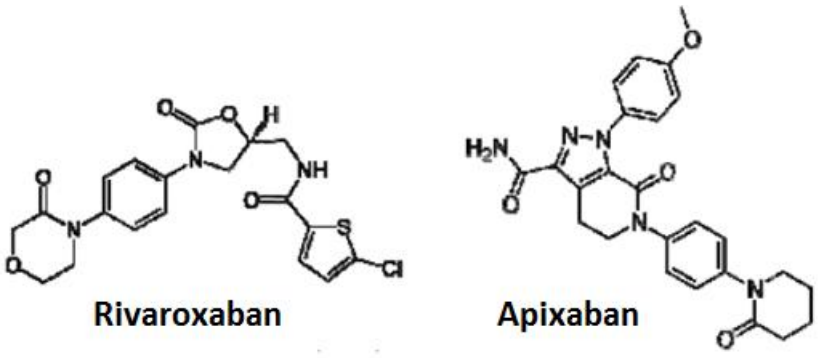


Figure 38: Structure du Xarelto® et de l'Eliquis®[88]

D'un point de vue pharmacocinétique, la biodisponibilité est bonne à excellente (50% pour l'apixaban et 90% pour le rivaroxaban) et la fixation aux protéines plasmatiques de l'ordre de 90%. La métabolisation est hépatique d'où une utilisation avec prudence recommandée chez l'insuffisant hépatique[66].

Cette classe thérapeutique est indiquée dans le cadre de la prévention[67]:

- des évènements thrombo-emboliques,
- des accidents cérébraux vasculaires chez les patients en fibrillation atriale,
- des évènements athérothrombotiques suite à un accident coronarien.

Cette classe thérapeutique est récente, elle représente l'avantage de ne pas nécessiter de surveillance par la mesure de l'INR. Cependant on ne peut pas non plus évaluer l'efficacité du traitement. Actuellement on ne dispose que d'un seul antidote, pour le dabigatran, c'est un anticorps monoclonal humanisé: l'idarucizumab (le PraxBind®). Il s'agit d'une solution injectable uniquement disponible en milieu hospitalier ce qui rend son usage assez restreint. L'absence d'antidote provoque une certaine méfiance vis à vis de ces molécules, en cas de situation d'urgence la réversion des effets anticoagulant sera longue[68,69].

Ces trois molécules n'ont pas démontré d'avantage clinique par rapport aux AVK en prévention des AVC et des embolies systémiques associées à la fibrillation auriculaire. Elles sont considérées comme inférieures aux AVK alors que leur risque hémorragique semble similaire. Elles ne doivent jamais être prescrites chez un sujet déjà équilibré par les AVK. Cependant elles constituent une alternative en cas de difficultés à maintenir un tel traitement dans l'étroite fenêtre thérapeutique[70,71].

Avant instauration de ce traitement il faudra respecter certaines recommandations:

- évaluer le risque hémorragique avant la prescription; fonction rénale, âge, poids, comorbidités, interactions médicamenteuses,
- surveiller la survenue d'évènements indésirables dans certaines associations médicamenteuses; relais par AVK, antiplaquettaire,
- évaluer la fonction rénale et hépatique au moins une fois par an pour les sujets sans complications et tous les 3 mois pour les autres.

Dans le cas d'un switch AVK vers AAD, le traitement par AVK doit être interrompu puis l'AAD doit être pris dès que l'INR est inférieur à 2,5. La surveillance des INR doit être interrompue car même si les AAD peuvent élever l'INR, cette mesure ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante du produit.

Dans le cas d'un switch AAD vers AVK, l'administration conjointe des deux spécialités devra être maintenue jusqu'à obtention d'un INR supérieur à 2. La première mesure doit intervenir au plus tard 24h après la première administration d'AVK.

Cela fait actuellement quelques années que cette famille thérapeutique a trouvé sa place en prescription courante. Cependant les données de pharmacovigilance ont rapporté une augmentation du risque hémorragique en lien avec la pharmacodynamie de ces molécules[72]. De plus d'un point de vue pharmacoéconomique, le coût des AAD est beaucoup plus élevé soit 3 à 6€ /jour contre 0.15€ par jour pour les AVK.

3.Le rôle du pharmacien

Le pharmacien tient un rôle central dans la politique de santé publique française, dans certains cas on pourra considérer qu'il est en première ligne. C'est généralement le premier interlocuteur, en terme de santé, des patients. La pharmacie constitue un lieu de libre échange avec le patient et sans la nécessité de prendre un rendez-vous.

Le conseil du pharmacien est devenu primordial, il permet d'esquisser un premier "diagnostic" avant une éventuelle consultation médicale. Au cours de ma courte pratique professionnelle j'ai constaté que les patients viennent d'abord à l'officine. Ils essayent quasi systématiquement d'éviter la consultation qui est souvent considérée comme trop chronophage.

Au comptoir on peut souvent apporter un conseil en matière de prévention à la fois primaire et secondaire. C'est là le rôle central du pharmacien d'officine et particulièrement dans le cadre de l'athérosclérose. En tant que pharmacien on apporte un réel accompagnement au patient, d'un point de vue médicamenteux mais également non médicamenteux.

A. L'accompagnement médicamenteux

Les conseils en matière de traitement incombent entièrement au pharmacien, c'est l'expert du médicament et surtout il intervient en fin du parcours de soin. Ces conseils ne sont pas universels, on devra s'adapter à chaque pathologie et à chaque situation thérapeutique.

Lors de toute délivrance d'un traitement chronique, l'observance au traitement est la première donnée à évaluer pour le pharmacien. D'une manière détournée on cherchera toujours à évaluer l'observance du patient, les dates de renouvellement peuvent également se révéler très informatives. L'adhérence au traitement est une donnée clé dans l'efficacité du traitement, surtout dans le cas de l'athérosclérose car très souvent le patient ne ressent pas toujours les effets du traitement.

Les anti-thrombotiques et les hypolipémiants génèrent le moins d'effets bénéfiques perceptibles par le patient. Cependant ils génèrent des effets indésirables très fréquemment perceptibles comme les saignements et les douleurs musculaires. En conséquence très souvent le patient pourra décider de stopper, sans aucune consultation d'un professionnel de santé, un médicament qu'il juge inutile ou nocif. Il faudra bien expliquer au patient que chacun de ses médicaments est prescrit pour une bonne raison. Même s'il ne ressent pas d'effet positif, le patient a bel et bien un bénéfice réel à suivre ce traitement.

Pour les patients manquant d'observance par défaut de compréhension du traitement ou de l'ordonnance, il est de la responsabilité du pharmacien de mettre en place un plan de posologie permettant au patient de bien suivre son traitement (Figure 38).

Médicaments	Traitements et observations	Matin	10h	Midi	16h	Soir	Coucher	Moment de prise			Durée du traitement
								Avant	Pendant	Après	
AUTRES CONSEILS :											

Figure 39: Exemple d'un plan de posologie

Ce moyen peut facilement être mis en œuvre à l'officine pour augmenter l'observance du patient. De plus, depuis le premier le 1er janvier 2015, un honoraire pour la délivrance des ordonnances d'au moins 5 lignes est versée sous condition de proposer un plan de posologie. On peut aussi

recommander l'utilisation d'un pilulier ou semainier qui permettent la planification des traitements. Actuellement, le remplissage des piluliers est régulièrement réalisé par les infirmières pour les personnes âgées. Cependant cette tâche devrait revenir au pharmacien car c'est le responsable de toute la chaine du médicament, c'est-à-dire de sa production à sa délivrance. Pour le moment il n'y a toujours pas de cadre légal permettant aux pharmacies de réaliser cette tâche, mais il est fort probable que dans les prochaines années cela fasse partie des nouvelles missions du pharmacien.

Les interactions médicamenteuses représentent l'évènement nocif le plus fréquent lié aux médicaments. C'est du ressort du pharmacien que d'informer le patient des effets que pourraient avoir d'autres médicaments sur le traitement actuellement suivi. Les médicaments subissant un métabolisme hépatique par le système enzymatique des cytochromes P450 sont particulièrement sensibles aux inhibiteurs et aux inducteurs enzymatiques du système. Les inhibiteurs enzymatiques provoqueront une augmentation de la concentration plasmatique du médicament, induisant ainsi un surdosage voire des effets indésirables aggravés. Alors que les inducteurs enzymatiques vont réduire les concentrations plasmatiques et donc l'efficacité thérapeutique du traitement. Ce phénomène d'induction enzymatique est progressif, il atteint son effet maximum en 10 à 15 jours et il met autant de temps à se dissiper. La connaissance d'une prescription conjointe d'inhibiteur ou d'inducteur enzymatique est indispensable, en particulier dans le cas de principes actifs à marge thérapeutique étroite.

Toutes les molécules ne sont pas métabolisées par le même cytochrome, il faudra en tenir compte pour chaque délivrance (Tableau 9)[73].

CYP impliqué	Substrat	Inhibiteur	Inducteur
2C8	Répaglinide	Clopidogrel Trimétoprime	Millepertuis Carbamazépine Phénytoine Rifampicine
2C9	Warfarine Acénocoumarol Fluindione	Miconazole	
2D6	Métoprolol Flécaïnide	Fluoxétine Paroxétine	
3A4	Rivaroxaban Apixaban Simvastatine Atorvastatine Amiodarone	Kétoconazole Voriconazole Fluconazole Diltiazem Vérapamil Pamplemousse Erythromycine Clarithromycine	Millepertuis Carbamazépine Phénytoine Rifampicine

Tableau 9: Résumé des principaux cytochromes dans le cadre de l'athérosclérose

Cependant ces interactions ne proviennent pas seulement des médicaments, elles peuvent également provenir de certains aliments communs, il faudra faire encore plus attention lors des discussions avec le patient:

- la réglisse, consommée sous forme de bâtonnets issus de la plante elle élève la tension artérielle et s'oppose à l'action d'un antihypertenseur,
- le millepertuis, l'hyperforine contenue dans le fruit réduit la concentration des médicaments métabolisés par les cytochromes[74,]
- le pamplemousse, la naringine contenue dans le fruit augmente la concentration des médicaments métabolisés par les cytochromes[75],
- les aliments riches en vitamine K, un apport trop important va déséquilibrer un traitement par AVK,
- le tabac, en prise chronique est il un inhibiteur enzymatique,
- l'alcool, en prise chronique est il un inhibiteur enzymatique.

Pour tout traitement présentant un médicament modifiant le métabolisme des cytochromes, il faudra penser à discuter d'une adaptation posologique avec le médecin. De même lors de la délivrance de certains produits de conseil (pépins de pamplemousse) ou de phytothérapie (millepertuis, réglisse). Il sera important de toujours signaler aux patients les possibles interactions pouvant survenir.

Les traitements hypolipémiants de la classe des statines et des fibrates sont susceptibles de provoquer des douleurs musculaires et des crampes potentiellement invalidantes pour le patient. C'est à la charge du pharmacien de recueillir ces informations et de discuter avec le prescripteur d'une modification de posologie ou d'un changement de thérapeutique. Durant mon stage j'ai pu voir plusieurs patients présentant une intolérance à l'atorvastatine même à faible dose (10mg). Il a alors été prescrit des préparations magistrales dosées à 2 mg dans un premier temps puis à 5 mg. L'administration d'atorvastatine à posologie très progressive, a permis de supprimer les effets indésirables musculaires et de pouvoir utiliser ces traitements hypolipémiants.

Dans le cadre du diabète, le pharmacien participe à un meilleur équilibre de la glycémie et à une meilleure compréhension de la maladie ainsi que ses conséquences. Le soutien logistique et le conseil concernant le matériel de détermination de la glycémie capillaire sont fréquents au comptoir. Actuellement il y a très fréquemment de nouveaux dispositifs et de grandes campagnes publicitaires nécessitant une formation continue. En ce qui concerne le traitement en lui-même, on cherchera à réduire la survenue des malaises hypoglycémiques. On insistera particulièrement sur le fait de ne pas sauter de repas, de ne pas consommer d'alcool en excès et de savoir reconnaitre les signes d'alerte de l'hypoglycémie. On vérifiera également la maitrise de l'utilisation des injections de glucagon dans les cas d'hypoglycémies sévères. Il sera indispensable que le patient connaisse bien sa pathologie, les conséquences immédiates de l'hypoglycémie et retardées de l'hyperglycémie. Il ne faut pas oublier que le patient est le principal acteur de son traitement. La tenue d'un carnet de suivi glycémique est importante dans le cadre du suivi de cette pathologie, il permet d'avoir une vision globale de l'équilibre du traitement. On considère que la glycémie est dite contrôlée lorsqu'elle varie entre 0.7 et 1.3g/L. Dans le cas contraire, il sera important d'orienter le patient vers les spécialistes pour détecter les complications micro et macroangiopathiques. Une donnée importante à ne pas négliger dans le cadre du diabète, en particulier pour les diabètes insulino-dépendant secondaires, c'est que

le diabète est une pathologie longue. En effet les patients sont souvent diabétiques depuis de nombreuses années, il faudra tenir compte qu'ils ont beaucoup d'expérience sur leur maladie. Très souvent, ils maitrisent souvent bien mieux les gestes techniques que le pharmacien.

Dans le cas de l'hypertension, le pharmacien pourra être le premier professionnel de santé à la dépister par simple mesure à l'officine. Il sera même possible de faire un suivi et de contribuer à la bonne pratique de l'auto-mesure tensionnelle. Cependant cela ne dispense pas d'une consultation et de la mise en place d'un traitement adapté. L'observance du traitement antihypertenseur est importante pour réduire la survenue de complications et de la morbi-mortalité cardiovasculaire. La mise en place d'une MAPA sera également la méthode de mesure la plus indiquée pour examiner les variations nycthémérales de la pression artérielle. Dans le suivi du traitement et des effets indésirables potentiels, le pharmacien est en première ligne pour évaluer la tolérance du traitement. Il pourra potentiellement orienter le médecin vers une nouvelle thérapeutique. Pour cette pathologie il faudra particulièrement faire attention lors de la délivrance de médicaments sans ordonnance qui pourraient générer des interactions médicamenteuses.

L'automédication[76] correspond à l'institution d'un traitement médicamenteux par le patient sur sa propre initiative et sans prescription médicale. Une fois sur deux, les produits consommés sont potentiellement dangereux, d'autant plus que certains patients sont déjà polymédiqués. Elle est favorisée par l'utilisation d'anciennes ordonnances ou par la présence de médicaments déjà acquis ou fournis par l'entourage. Cependant aucun patient n'est identique et chez un même patient on peut avoir une évolution de son état de santé nécessitant un changement de thérapeutique. Cette automédication est favorisée par la vente sans ordonnance de certaines spécialités. Il est de la responsabilité du pharmacien de questionner le patient sur d'éventuelles pathologies associées pour conseiller le traitement les plus adapté à chaque situation. Le rôle du pharmacien est d'informer le patient sur sa pathologie mais il ne doit en aucun cas retarder le diagnostic par masquage momentané des symptômes. Il est important de limiter l'automédication chez les malades à risque: nourrissons, femmes enceintes, insuffisants rénaux ou hépatiques, patients allergiques.. L'automédication est une pratique qui doit être raisonnée, raisonnable et contrôlée.

B. L'accompagnement non médicamenteux

Actuellement l'accompagnement non médicamenteux rassemble toutes les mesures visant à corriger les facteurs de risque cardiovasculaire.

Actuellement, la principale activité correspond à un accompagnement nutritionnel. Il va permettre aux patients de perdre du poids mais aussi de changer les habitudes alimentaires nocives au long cours.

Désormais de nombreuses pharmacies apportent des conseils personnalisés voire réalisent des entretiens nutritionnels. Les nombreuses formations dispensées par tous les laboratoires de nutrition ou de micro-nutrition permettent à l'ensemble du personnel des officines d'être qualifié pour fournir des informations et des conseils utiles.

La perte de poids sera une des principales demandes nutritionnelles des patients, on peut très facilement s'en tenir au conseil de compléments alimentaires. Cependant il est important de savoir que c'est le rééquilibrage alimentaire qui apportera les meilleurs résultats. Avant de mettre en place une mesure corrective, Il est préférable de faire une évaluation du régime alimentaire du patient afin d'identifier les points négatifs et positifs. A partir de ces données on pourra conseiller au mieux le patient pour obtenir les résultats souhaités dans les plus brefs délais.

Avec le temps, les connaissances en terme de diététique ont fortement été développées, l'avènement de la chrono-nutrition a permis une meilleure efficacité des régimes alimentaires. Cette discipline correspond à un mode d'alimentation calqué sur l'horloge biologique humaine. Une des plus simples règles de la chrono-nutrition concerne la quantité et la qualité alimentaire à absorber. Le petit déjeuner doit constituer le repas le plus important de la journée en terme de volume et de diversité alimentaire (protéines, lipides, glucides et fruits). Il sera consommé tout au long de la journée par les diverses activités pratiquées. Le déjeuner doit être moins important car il dispose de moins de temps pour être consommé. Le diner doit correspondre à un repas léger idéalement avec peu ou pas de sucres lents mais des fruits ou légumes. Il n'est pas nécessaire pour l'organisme d'apporter par l'alimentation des calories si elles ne vont pas être consommées dans la journée. Au contraire, un apport calorique inutile pousse l'organisme à les stocker sous forme de graisses. D'une manière générale, il faut toujours adapter les apport caloriques alimentaires à la dépense énergétique.

On associera systématiquement une alimentation pauvre en graisses saturées et en cholestérol. Il faudra identifier clairement ces sources pour une meilleure efficacité (jaune d'œuf, beurre, abats, fromages et crèmes...). On conseillera de remplacer les viandes grasses (porc, mouton canard...) par des viandes maigres (poulet , jambon dégraissé...) ou du poisson, mais aussi d'augmenter la consommation de fruits et de légumes verts. Dans la majorité des cas, on pourra tenter d'augmenter la dépense par la pratique sportive ou par absorption de compléments alimentaires.

La pratique sportive est indispensable à une bonne santé cardiovasculaire, elle présente deux intérêts majeurs. En premier lieu, la pratique d'une activité sportive va augmenter la dépense calorique. Dans le cadre d'un régime alimentaire hypocalorique, on va permettre au corps de progressivement piocher dans les réserves graisseuses, réduisant ainsi l'IMC. Dans un second temps, qui sera plus progressif, on observera une augmentation de la capacité cardiovasculaire et une réduction de l'athérosclérose. Il faudra toutefois que l'activité sportive soit adaptée aux capacités du patient. Chez les patients très sédentaires démarrant la pratique sportive, on conseillera une marche active quotidienne ou le cyclisme d'une durée minimale de 30 minutes. Pars la suite, on augmentera la durée et l'intensité de l'exercice physique. On pourra ensuite basculer sur une activité physique plus intense comme la natation ou le footing tout en restant dans les limites de ses propres capacités physiques. L'augmentation de l'activité physique doit toujours être progressive sous peine de provoquer l'apparition d'événements cardiovasculaires. Il peut être intéressant de se faire accompagner d'un coach sportif pour ne pas prendre de risques inutiles.

Le sevrage tabagique permettra une meilleure santé pulmonaire mais également de réduire les facteurs de risque cardiovasculaire. En premier lieu, on évaluera la dépendance nicotinique par le test de Fagertröm puis on cherchera à déterminer le degré de motivation du patient. On parlera d'abord d'une phase d'intention où il faudra féliciter le patient et lui présenter tous les bénéfices

consécutifs à l'arrêt du tabac. Ensuite on passera en phase de préparation où on analysera les différents freins à l'arrêt et on va planifier l'arrêt. La projection temporelle des évènements permet de visualiser les étapes clés du processus. La dernière étape est la phase d'action où l'on tentera de prévenir les rechutes. On met en place les moyens pharmacologiques, psychologiques et comportementaux nécessaires à la réussite du sevrage tabagique. Une fois le sevrage initié, le pharmacien accompagne toujours le patient, il sera possible de faire un bilan hebdomadaire et d'envisager des formes de traitement mieux adaptées.

Dans le cadre d'un traitement préventif des événements cardiovasculaires, le pharmacien aura pour rôle de rappeler la conduite à tenir dans les situations d'urgence. Pour l'AVC et le SCA on citera toujours les signes annonciateurs et les mesures à prendre, il ne faudra jamais sous-estimer les risques encourus dans ces situations, particulièrement pour des patients à haut risque.

IV. Les traitements

Les traitements utilisés dans le cadre de l'athérosclérose vont avoir pour but de supprimer ou de contourner l'obstacle qui crée l'ischémie. Il y aura plusieurs approches, dans les situations d'urgence les moyens utilisés vont dépendre du délai de prise en charge, on pourra:

- dissoudre le thrombus obstruant l'artère,
- supprimer l'obstacle de manière mécanique,
- dévier le flux sanguin pour contourner l'obstacle.

Ce sont des traitements d'urgence à réaliser dans tous les cas, excepté pour les causes traumatiques en raison du risque hémorragique. En premier lieu, on mettra en place une voie veineuse périphérique et une héparinothérapie intraveineuse est initiée. Le recours aux antalgiques, voire aux opiacés, pourra être débuté pour soulager le patient. On réalisera systématiquement un bilan sanguin incluant: évaluation rénale, enzymes cardiaques, hémostase et biochimie. Un ECG sera également réalisé pour rechercher un dysfonctionnement électrique (sus-décalage ST). L'amélioration rapide de la symptomatologie peut être faussement rassurante, elle ne doit pas modifier ou retarder la suite de la prise en charge.

1.Les thrombolytiques

Cette classe thérapeutique n'est utilisable que dans le cadre d'une ischémie d'origine thrombotique. S'il s'agit d'un AVC hémorragique, alors l'utilisation d'une thérapie thrombolytique va augmenter les dégâts cérébraux car il n'y aura pas de coagulation qui réduirait l'ischémie cérébrale.

L'utilisation d'un thrombolytique doit se faire idéalement dans les 6 premières heures de la phase aiguë. En fonction des molécules utilisées ce délai pourra s'allonger, et on l'associera systématiquement à un antiagrégant plaquettaire. Les molécules disponibles actuellement sont: l'altéplase (Actilyse®), la ténectéplase (Metalyse®), la rétéplase (Rapilysin®), la streptokinase (Streptase®) et l'urokinase (Actosolv®)[77].

Parmi ces molécules on va distinguer la première génération (streptokinase et urokinase) qui ont pour principal inconvénient de ne pas être spécifique du caillot de fibrine. La seconde génération (altéplase, rétéplase et ténectéplase) est beaucoup plus spécifique de la fibrine, de plus elle peut être utilisée jusqu'à la douzième heure.

Le mécanisme d'action repose sur la transformation du plasminogène inactif en plasmine active détruisant la fibrine, dissolvant ainsi les caillots qui obstruent les vaisseaux. L'efficacité sera d'autant plus importante que le caillot est récent.

La première génération des thrombolytiques n'est pas homogène d'un point de vue de leurs propriétés pharmacodynamiques. La streptokinase est obtenue à partir de culture de streptocoques béta-hémolytiques. Cette provenance lui donne un pouvoir immunogène pouvant être à l'origine d'allergies ou de contre-indications, de plus son délai d'action est élevé. L'urokinase est isolée à partir

de l'urine humaine puis obtenue par génie génétique. Elle est peu immunogène et son action est immédiate, cependant on ne peut pas l'utiliser en cas de SCA. Cette génération possède un inconvénient majeur, on observe de nombreux évènements hémorragiques pouvant nécessiter l'arrêt du traitement.

La seconde génération des thrombolytiques est issue du génie génétique, elle est peu ou pas immunogène car elle provient d'une recombinaison de l'activateur tissulaire du plasminogène humain. Avec une grande sélectivité vis à vis de la fibrine, on observera beaucoup moins d'accidents hémorragiques secondaires.

Peu importe la génération, les protocoles seront semblables, on mettra en place une administration en IV lente après une possible injection d'un bolus. Néanmoins actuellement la molécule la plus utilisée est la ténectéplase, en effet son administration peut se faire en bolus IV unique avec une dose adaptée au poids, faisant de cette molécule la plus simple à utiliser.

Ces traitements seront initiés dans:

- le cas où l'angioplastie primaire ne peut pas être réalisée dans les 2 heures sur un infarctus myocardique,
- l'accident vasculaire cérébral après avoir exclu une hémorragie intracrânienne,
- thrombose artérielle et veineuse d'apparition récente,
- embolies pulmonaires,
- traitements thrombolytiques des cathéters veineux centraux.

De part son mécanisme d'action, les effets indésirables hémorragiques sont les plus fréquents. Ils concerne surtout la première génération, mais on pourra aussi observer des arythmies générées par la reperfusion des territoires ischémiés.

Dans tous les cas où l'on administre les fibrinolytiques, on associe systématiquement la prescription d'aspirine dès la phase aiguë. A partir de la quatrième heure après l'administration, on va associer de l'héparine pour renforcer l'action anti-thrombotique[78].

2.La chirurgie

La chirurgie représente le traitement mécanique agissant directement sur la cause de l'ischémie. C'est le traitement de première intention quand il est possible, il permettra une action curative et souvent durable. Le problème majeur de la chirurgie est sa tolérance par le patient, car la réalisation d'une anesthésie générale associée à des actes de haute technicité peuvent engager le pronostic vital du patient.

La chirurgie doit être proposée quand:

- les lésions engagent le pronostic vital,
- les symptômes ne sont pas contrôlés par le traitement médical,
- l'ischémie est étendue,
- le risque interventionnel est faible (opérateur expérimenté, faible risque, patient jeune...).

Dans le cas d'une ischémie myocardique, la revascularisation permettra d'atteindre deux objectifs: améliorer le pronostic du patient et soulager les symptômes. Souvent l'angioplastie ou le pontage pourront être toutes les deux proposées, le choix dépendra de la compétence des équipes et du type de lésions.

A. Le pontage

Le principe du pontage est de court-circuiter l'artère obstruée ou sténosée. Ils peuvent être réalisés à partir d'une veine (veine saphène interne) ou d'une artère (artère mammaire interne, artère radiale), ce sont des auto-greffes très bien tolérées (Figure 39). En théorie les pontages peuvent également utiliser un polymère synthétique (dacron), mais actuellement ils ne sont pas utilisés en pratique. L'avantage principal de ces prothèses synthétiques est leur disponibilité, alors que les inconvénients sont un plus grand risque de thromboses et un important risque infectieux.

Dans le cas où on utilisera une veine, il sera indispensable de dévalvuler le greffon, car la persistance d'une valvule peut constituer le lieu d'une thrombose future.

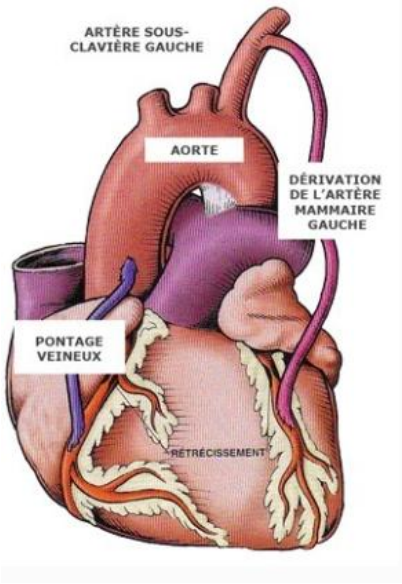


Figure 40: Les pontages aorto-coronariens[79]

On distinguera deux types de pontages:

- les pontages dits anatomiques (aorto-aortiques, fémoropoplités...)
- les pontages extra-anatomiques (axillofémoraux, fémorofémoral croisés)

En première intention on choisira toujours les pontages anatomiques, et on réservera les autres en cas d'impossibilités des premiers. La perméabilité d'un pontage, c'est-à-dire sa capacité à ne pas s'obstruer, dépendra principalement de l'étage où il sera greffé. Plus la chirurgie vasculaire sera proximale, plus la perméabilité sera bonne. Par exemple au niveau aortique la perméabilité à 10 ans est de l'ordre de 80 à 90%. Alors que la perméabilité d'un pontage fémoropoplité haut (au-dessus du genou) est de l'ordre de 60 à 70% et elle diminuera quand on dépassera l'articulation[80].

Cette chirurgie doit s'adresser aux patients ayant une ischémie sévère et ne pouvant pas bénéficier d'une procédure plus légère telle qu'une angioplastie transluminale. Pour les pontages du membre inférieur, on ne les réalisera que dans des situations de sauvetage du membre, cela constituera la dernière étape avant l'amputation.

Il sera important de toujours garder à l'esprit que la chirurgie vasculaire constitue le dernier recours, car un échec aggrave très fréquemment la situation artérielle du patient. L'occlusion d'un pontage peut entrainer des embolies distales aggravant la situation clinique. Dans le cadre d'une AOMI, l'échec d'un pontage pourra transformer une claudication en ischémie critique. En théorie cette chirurgie ne devrait pas avoir lieu sur une claudication qui pourrait s'améliorer avec le seul traitement médical.

Dans le cas des pontages aorto-coronaires, la stratégie la plus répandue consiste à revasculariser l'artère inter-ventriculaire antérieure par l'artère mammaire interne gauche. En effet cette technique permet l'utilisation du même abord chirurgical pour le prélèvement et le pontage. L'utilisation des artères radiales impose un abord chirurgical supplémentaire mais le taux de perméabilité reste équivalent pour ces deux artères[81].

B.L'angioplastie

Dix ans après la réalisation des premiers pontages coronaires, la première angioplastie par ballonnet est pratiquée en 1977. Au départ cette technique présentait deux inconvénients majeurs: l'occlusion aiguë de l'artère pouvant exiger une chirurgie en urgence et la resténose précoce qui pouvait toucher jusqu'à 40% des angioplasties.

A partir de 1990, la solution à la resténose est trouvée par la mise au point des premiers stents métalliques nus. Cependant le taux de resténose restait élevé à cause d'une réaction inflammatoire de la paroi artérielle provoquée par le métal. A partir de 2001, les stents actifs font leur apparition, ils sont imprégnés de composés inhibant la prolifération cellulaire. Cette imprégnation permet de résoudre le problème de la resténose rapide.

D'un point de vue technique, l'angioplastie correspond à une chirurgie endovasculaire dont le principe est relativement simple. Après avoir traversé le segment artériel sténosé, la sonde munie d'un ballonnet dégonflé est placée en regard du rétrécissement puis gonflé par un mélange contenant un produit de contraste iodé. La pression générée par le ballonnet va alors s'exercer sur la plaque d'athérome dans la paroi vasculaire et provoquer un élargissement du diamètre de l'artère. On conservera toujours une sténose résiduelle, mais on considérera que l'intervention est un succès si elle est inférieure à 30%. Au moment du gonflage du ballonnet on pourra également mettre en

place une endoprothèse ou stent, qui va réacoller la paroi vasculaire. Ces endoprothèses ressemblent à de fins réseaux métalliques épousant la forme normale de l'artère afin d'éviter la resténose[82].

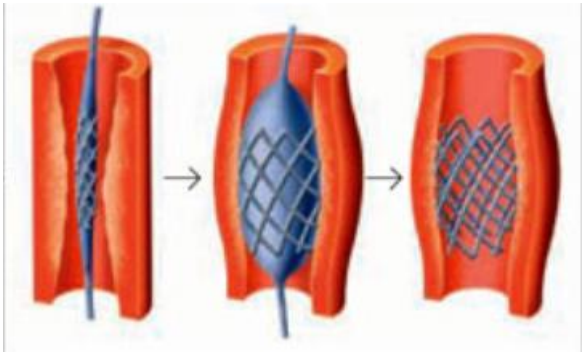


Figure 41: Schématisation de la mise en place d'une endoprothèse[83]

Les stents actifs sont constitués de trois éléments:

- le support métallique aussi appelé la plateforme,
- un polymère recouvrant le support qui joue le rôle de réservoir pour la molécule active et permet sa diffusion au niveau de la paroi artérielle,
- la molécule active qui inhibe l'hyperplasie intimale et la réaction inflammatoire.

Les stents actifs réduisent le risque de resténose par comparaison aux stents nus. Cependant une autre complication à rapidement été mise en avant: la thrombose tardive. Au fil du temps, le stent actif va se dénuder progressivement, cela va amorcer la cascade de la coagulation. En effet, la libération progressive de la drogue par dégradation du polymère va exposer la matrice métallique pendant plusieurs mois. Cette exposition est à l'origine de l'inflammation et de la thrombose. Le stent nu ne provoque pas ce mécanisme car l'exposition est immédiate et il est rapidement recouvert par l'endothélium empêchant ainsi la thrombose. En conséquence, lors de la mise en place d'un stent actif, on initie également un traitement par double antiagrégation plaquettaire devant être maintenu pendant au moins 1 an. Actuellement les stents de dernière génération possèdent des mailles plus fines et pour certains le polymère est biorésorbable voire inexistant. Cette nouvelle technologie permet de réduire la durée de la double antiagrégation plaquettaire.

Il existe même des stents entièrement biorésorbables où la plateforme n'est pas constituée de métal, ce qui permettra à l'artère de récupérer ses propriétés musculaires. La mise en place est plus complexe et plus progressive car ils sont invisibles à l'imagerie médicale. Le bénéfice attendu en comparaison des stents métalliques n'est obtenu qu'après plusieurs années, c'est-à-dire quand il y aura dégradation complète de la plateforme. L'avantage majeur est qu'après dégradation du stent on pourra également réaliser un ou plusieurs pontages sur l'artère traitée (Figure 41).

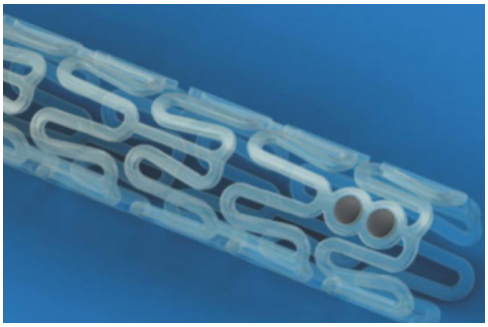


Figure 42:exemple d'un stent biodégradable ou BVS[84]

La surveillance d'un patient porteur de stent doit être systématique, en pratique on réalisera une épreuve d'effort dans les 3 à 6 mois suivant l'intervention. Si le résultat n'est pas satisfaisant , on effectuera des artériographies de contrôle pour rechercher des resténoses et des thromboses.

C.L'endartériectomie

Il s'agit d'une technique de revascularisation artérielle consistant à ouvrir l'artère pour en retirer l'obstacle. Après l'artériotomie, on enlève en bloc la plaque athéroscléreuse par clivage dans la couche externe de la média artérielle, au ras de la limitante élastique externe.

Après extraction, la paroi artérielle restante n'est plus constituée que de l'adventice et de la limitante élastique avec une couche cellulaire de la média. Ce type d'intervention présente l'avantage de ne pas introduire de matériel étranger dans l'artère, on conservera également toutes les possibilités de collatéralités. L'inconvénient principal de cette technique est de nécessiter une large dissection. Au niveau aorto-iliaque on pourra créer des lésions du plexus hypogastrique génératrices de troubles sexuels. Il existe un autre inconvénient qui n'apparaitra que bien après la chirurgie. L'artériotomie modifie la paroi de l'artère, on pourra observer après une dizaine d'années d'évolution, l'artère se dilater et aboutir à la formation d'un anévrisme.

Cette technique est particulièrement indiquée dans le cas de sténoses carotidiennes, c'est le seul traitement chirurgical utilisable dans le cadre de l'AVC. Malheureusement, pour le moment on ne dispose d'aucune étude pour le territoire vertébro-basilaire. Le bénéfice de cette chirurgie dépendra essentiellement du caractère symptomatique ou asymptomatique de la sténose ainsi que de son degré d'obstruction. Dans le cas de sténoses symptomatiques supérieures à 70%, le risque d'accident ischémique cérébral est de 6 à 13%. Selon les études "ECST" et "NASCET", le bénéfice de cette technique chirurgicale est incontestable car elle réduit le risque d'AVC de 1 à 4%. Alors que dans le cas de sténoses asymptomatiques supérieures à 70%, l'endartériectomie carotidienne ne réduit le risque d'AVC que de 1%, son intérêt est alors beaucoup plus discutable. Pour le cas des sténoses inférieures à 70%, aucune efficacité n'a encore été démontrée[85].

Conclusion

L'objectif de cette thèse est de préciser le rôle central du pharmacien dans la prévention de la maladie athéromateuse. Il est indispensable dans l'accompagnement du traitement médicamenteux mais étant donné sa position terminale dans le parcours de soin, il possède également de nombreux rôles supplémentaires. L'athérosclérose est l'élément central des pathologies cardiovasculaires développées dans ce travail, son traitement est un pré-requis essentiel à la prise en charge de l'ischémie.

Actuellement, le pharmacien hérite progressivement de nouvelles missions rémunérées comme les entretiens pharmaceutiques et la vaccination. De plus c'est souvent le premier interlocuteur du patient avant consultation médicale. Le conseil est au cœur du métier de pharmacien, aussi bien en ce qui concerne les médicaments que toutes les pratiques associées. On ne doit pas s'arrêter seulement à obtenir une observance médicamenteuse optimale. On doit aller beaucoup plus loin et élargir le conseil associé.

Les pathologies et l'intérêt des traitements doivent pouvoir être clairement expliqués aux patients pour obtenir une observance optimale. L'accompagnement autre que médicamenteux se révèle être vital en cardiologie, en particulier en ce qui concerne la pratique d'une activité physique régulière et l'alimentation. La lutte contre les facteurs de risque comme le tabac, la sédentarité et le surpoids doit être au centre des débats. L'accompagnement vers leur suppression doit être également à la charge du pharmacien.

Les informations apportées dans ce travail sont simples et utiles à tout pharmacien, quel que soit son poste. Elles pourraient également être d'une grande aide à tous les patients souffrant de maladies cardiovasculaires dans le but de mieux comprendre leur pathologie et leur traitement.

Bibliographie

1. Lafon C, "Athérosclérose : genèse, physiopathologie" 2012 Thèse de pharmacie

2. Emmerich J, Maladie des vaisseaux, Collection intermed, 1998, p57-73

3. Boustani F, L'essentiel en cardiologie, Sauramps Médical 2017, p391-433

4. Aussel C, Le moniteur des pharmacies, volume 2 edition 2015, chapitre "régulation de la biosynthèse du cholestérol"

5. Aussel C, Le moniteur des pharmacies, volume 2 edition 2015, chapitre "Métabolisme des acides gras et des triglycérides"

6. Saarinen HJ, Sittiwet C, Simonen P, "Determining the mechanisms of dietary turnip rapeseed oil on cholesterol metabolism in men with metabolic syndrome", J Investig Med. 2017 Aug 11. pii: jim-2017-000495. doi: 10.1136/jim-2017-000495

7. Ahmed F, El-Kadiki A, Gibbons S.J, "Comparison of Lipoprotein Electrophoresis and Apolipoprotein E Genotyping in Investigating Dysbetalipoproteinemia", J Clin Lipidol. 2017 Jul 22. pii: S1933-2874(17)30390-2. doi: 10.1016/j.jacl.2017.07.005

8. Weiss MC, Berger JS, Gianos E, Fisher E,"Lipoprotein(a) screening in patients with controlled traditional risk factors undergoing percutaneous coronary intervention", J Clin Lipidol. 2017 Jul 22. pii: S1933-2874(17)30390-2. doi: 10.1016/j.jacl.2017.07.005

9. Villalpando Sánchez DC, Alvarez Aguilar C, Gómez García A ,"Advanced oxidation protein products and their relationship with cardiovascular risk factors in young apparently healthy people", . Clin Investig Arterioscler. 2017 Jun 12. pii: S0214-9168(17)30069-4. doi: 10.1016/j.arteri.2017.04.004.

10. Murtada SI, Humphrey JD, Holzapfel GA,"Multiscale and Multiaxial Mechanics of Vascular Smooth Muscle", Biophys J. 2017 Aug 8;113(3):714-727. doi: 10.1016/j.bpj.2017.06.017

11. Lindholm D, Lindbäck J, Armstrong PW, "Biomarker-Based Risk Model to Predict Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Disease", J Am Coll Cardiol. 2017 Aug 15;70(7):813-826. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.030

12. Stephan BCM, Harrison SL, Keage HAD, "Cardiovascular Disease, the Nitric Oxide Pathway and Risk of Cognitive Impairment and Dementia", Curr Cardiol Rep. 2017 Aug 11;19(9):87. doi: 10.1007/s11886-017-0898-y

13. Bories GFP, Leitinger N,"Macrophage metabolism in atherosclerosis", FEBS Lett. 2017 Aug 10. doi: 10.1002/1873-3468.12786

14. Bischetti S, Scimeca M, Bonanno E "Carotid plaque instability is not related to quantity but to elemental composition of calcification", Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017 Sep;27(9):768-774. doi: 10.1016/j.numecd.2017.05.006

15. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K ,"Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed?". Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Apr;34(4):724-36. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302642

16. Michel JB, Martin-ventura JL, Nicoletti A," Pathology of human plaque vulnerability: Mechanisms andconsequences of intraplaque haemorrhages ", Atherosclerosis. 2014 Jun;234(2):311-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.020

17. GACHET C"Molecular mechanisms of platelet activation" *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2013, *197*, no 2, 361-373

18. Ten Cate H, Hackeng TM, García de Frutos P, "Coagulation factor and protease pathways in thrombosis and cardiovascular disease", Thromb Haemost. 2017 Jun 28;117(7):1265-1271. doi: 10.1160/TH17-02-0079

19. Quillard T, Franck G, Mawson T ,"Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques" Curr Opin Lipidol. 2017 Oct;28(5):434-441. doi: 10.1097/MOL.0000000000000440

20. Chen C, Li Q, Nie X, "Association of lead exposure with cardiovascular risk factors and diseases in Chinese adults" Environ Sci Pollut Res Int. 2017 Aug 10. doi: 10.1007/s11356-017-9884-6

21. Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear JW,"Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis", Prev Med Rep. 2017 Jul 19;7:211-215. doi: 10.1016/j.pmedr.2017.07.004

22. Leigh JA, Kaplan RC, Swett K ,"Smoking intensity and duration is associated with cardiac structure and function: the ECHOcardiographic Study of Hispanics/Latinos" Open Heart. 2017 Jun 14;4(2):e000614. doi: 10.1136/openhrt-2017-000614

23. Bodegard J, Sundström J, Svennblad B, "Changes in body mass index following newly diagnosed type 2 diabetes and risk of cardiovascular mortality: a cohort study of 8486 primary-care patients", Diabetes Metab. 2013 Sep;39(4):306-13. doi: 10.1016/j.diabet.2013.05.004

24. Sinning D, Landmesser U, "Dyslipidemias : Diagnostics and management" Herz. 2017 Aug 8. doi: 10.1007/s00059-017-4601-2

25. Triant VA, Grinspoon SK, "Epidemiology of ischemic heart disease in HIV", Curr Opin HIV AIDS. 2017 Aug 10. doi: 10.1097/COH.0000000000000410

26. Janssen R, Muller A, Simonides WS, "Cardiac Thyroid Hormone Metabolism and Heart Failure", Eur Thyroid J. 2017 Jul;6(3):130-137. doi: 10.1159/000469708

27. Vital JM "UE5 Organisation des appareils et systèmes: complément anatomique", édition 2011 Bergeret, p73-78

28. Vital JM,"UE5 Organisation des appareils et systèmes", édition 2011 Bergeret, p145-153

29. "Test de Fagerström",(internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil_tests_fagerstrom.pdf, consulté le 19/08/2017

30. Z. H. Feng, J. G. Gong "Effects of dietary supplementation of resveratrol on performance, egg quality, yolk cholesterol and antioxidant enzyme activity of laying hens", Br Poult Sci. 2017 Sep 4:1-6. doi: 10.1080/00071668.2017.1349295

31. Fernández-Quintela A, Milton-Laskibar I, González M, "Antiobesity effects of resveratrol: which tissues are involved?", Ann N Y Acad Sci. 2017 Aug 10. doi: 10.1111/nyas.13413

32."Guide gemmothérapie", edition Amyris 2014, p6-10, p16-18

33."Bien-être & santé", édition Santécom 2016, p46-54

34. D. BAUDOUX, M.L. BREDA, "Aromathérapie Scientifique", édition 2015, p4-8

35. DAWBER TR, MOORE FE, MANN GV, "Coronary heart disease in the Framingham study", Am J Public Health Nations Health. 1957 Apr;47(4 Pt 2):4-24

36. Doyle MN; Bhimji SS, "Statin Medications", University of Nebraska Medical Center, Last Update: February 7, 2017

37. Elam MB, Majumdar G, Mozhui K, "Patients experiencing statin-induced myalgia exhibit a unique program of skeletal muscle gene expression following statin re-challenge", PLoS One. 2017 Aug 3;12(8):e0181308. doi: 10.1371/journal.pone.0181308. eCollection 2017

38. Latry P, Molimard M, Dedieu B "Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study.", BMC Cardiovasc Disord. 2011 Jul 26;11:46. doi: 10.1186/1471-2261-11-46

39."Formulaire d'accord préalable" ",(internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur https://www.ameli.fr/sites/default/files/formualires/152/730.cnamts.pdf, consulté le 02/09/2017

40. "Arbre décisionnel Rosuvastatine", (internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5003/document/arbre-decisionnel-rosuvastatine_assurance-maladie.pdf, consulté le 02/09/2017

41. DELVALLEE Elodie, "Effets pléiotropes et perspectives thérapeutiques des statines dans le domaine cardiovasculaire", 1 octobre 2012, Thèse de pharmacie, Université de Loraine

42. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, "Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events.", Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 16;11:CD009753.

43. Nordmann A, Ferreira-González I, Kasenda B, "Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events", Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 16;11:CD009753.

44. Hye DuckChoi, Wan GyoonShin, .Ju-YeunLee, "Safety and efficacy of fibrate–statin combination therapy compared to fibrate monotherapy in patients with dyslipidemia: A meta-analysis" Vascul Pharmacol. 2015 Feb-Mar;65-66:23-30. doi: 10.1016/j.vph.2014.11.002

45. "Arbre décisionnel ezetimibe seul" , (internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5005/document/arbre-decisionnel-ezetimibe-seul_assurance-maladie.pdf

46. "Arbre décisionnel ezetimibe avec simvastatine" ,(internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5004/document/arbre-decisionnel-ezetimibe-avec-simvastatine_assurance-maladie.pdf

47. Descamps OS, "Les inhibiteurs de pcsk9 : une nouvelle classe d'hypolipémiants", Symposium satellite 2016

48. Landmesser U, "PCSK9 inhibition and clinical cardiovascular outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease ", Cardiovasc Res. 2017 Jul 1;113(8):e24-e25. doi: 10.1093/cvr/cvx109

49. BOILEAU C, "Découverte d'un gène associé à l'hypercholestérolémie", unité INSERM 383 "Génétique chromosome et cancer", 5 Mai 2003

50. THORENS B, "Incrétine, sécrétion d'insuline et diabète", MEDECINE/SCIENCES *2003 ; 19 : 860-3*

51. "Principales dyslipidémies et stratégies de prise en charge", (internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2039802/fr/principales-dyslipidemies-strategies-de-prise-en-charge

52. Altowaijri A, Phillips CJ, Fitzsimmons D, "A systematic review of the clinical and economic effectiveness of clinical pharmacist intervention in secondary prevention of cardiovascular disease.", J Manag Care Pharm. 2013 Jun;19(5):408-16

53. Weiss N, De Waard M, "Les canaux calciques dépendants du voltage au coeur de la douleur", Med Sci (Paris). 2006 Apr;22(4):396-404.

54. Baigent C, Sudlow C, Collins R, "Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients", BMJ. 2002 Jan 12;324(7329):71-86

55. Zhang JW, Liu WW, McCaffrey T, "Predictors of high on-aspirin platelet reactivity in elderly patients with coronary artery disease", Clin Interv Aging. 2017 Aug 10;12:1271-1279. doi: 10.2147/CIA.S138592

56. Cui G, Zhang S, Zou J,"P2Y12 receptor gene polymorphism and the risk of resistance to clopidogrel: A meta-analysis and review of the literature", Adv Clin Exp Med. 2017 Mar-Apr;26(2):343-349. doi: 10.17219/acem/63745

57. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, "Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease", N Engl J Med. 2017 Jan 5;376(1):32-40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688

58. Mazzeffi M, Lee K, Taylor B, "Perioperative management and monitoring of antiplatelet agents: a focused review on aspirin and $P2Y_{12}$ inhibitors", Korean J Anesthesiol. 2017 Aug;70(4):379-389. doi: 10.4097/kjae.2017.70.4.379

59. Latry P, Martin-Latry K, Lafitte M, "Dual antiplatelet therapy after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention: analysis of patient adherence using a French health insurance reimbursement database", , EuroIntervention. 2012 Apr;7(12):1413-9. doi: 10.4244/EIJV7I12A221

60. Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Buttà C, "Antivitamin K drugs in stroke prevention", Curr, Vascular Pharmacology, Curr Vasc Pharmacol. 2013 Nov;11(6):817-23

61. Bajolle F**,** Traore M**,** Grazioli A, **"**Observance et éducation thérapeutique: l'exemple des antivitamines K (AVK) en cardiopédiatrie**",** Arch Pediatr. 2015 May;22(5 Suppl 1):15-6. doi: 10.1016/S0929-693X(15)30009-9

62. Jurcuţ R, Militaru S, Geavlete O, "Predictive factors for obtaining a correct therapeutic range using antivitamin K anticoagulants: a tertiary center experience of patient adherence to anticoagulant therapy", Patient Prefer Adherence. 2015 Sep 8;9:1271-8. doi: 10.2147/PPA.S87066

63. Blas-Châtelain C, Chauvelier S, Foti P , "Les déterminants d'hémorragies graves des sujets ambulatoires âgés de 75 ans et plus sous antivitamine K", J Mal Vasc. 2014 May;39(3):169-77. doi: 10.1016/j.jmv.2014.02.003

64. Bornet S, Dolapsakis C, "Direct oral anticoagulants : some practical considerations", Rev Med Suisse. 2016 Sep 7;12(529):1453-1459

65. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G, "Direct oral anticoagulants: analysis of worldwide use and popularity using Google Trends", Ann Transl Med. 2017 Aug;5(16):322. doi: 10.21037/atm.2017.06.65

66. Fujiwara Y, Ando H, Ushijima K, **"**Dosing-time-dependent effect of rivaroxaban on coagulation activity in rats.", J Pharmacol Sci. 2017 Aug;134(4):234-238. doi: 10.1016/j.jphs.2017.08.001

67. Nardi F, Gulizia MM, Colivicchi F, **"**ANMCO Position Paper: direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: clinical scenarios and future perspectives**"**, Eur Heart J Suppl. 2017 May;19(Suppl D):D70-D88. doi: 10.1093/eurheartj/sux007

68. Giustozzi M, Verso M, Agnelli G, "Reversal of dabigatran-associated bleeding using idarucizumab: review of the current evidence.", J Thromb Thrombolysis. 2017 Sep 14. doi: 10.1007/s11239-017-1555-4

69. Almegren M, **"**Reversal of direct oral anticoagulants.**",** Vasc Health Risk Manag. 2017 Jul 19;13:287-292. doi: 10.2147/VHRM.S138890

70. Dentali F, Galliazzo S, Zuretti F, "Vitamin K antagonists in the era of direct oral anticoagulants: is there still a room for their use?", Intern Emerg Med. 2017 Aug 4. doi: 10.1007/s11739-017-1725-6

71. Lyon C, Reed A, Prasad S ,"PURLs: Direct oral anticoagulants or warfarin for A fib?", J Fam Pract. 2017 Aug;66(8):518-519.

72. "Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance", (internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf

73. " Interactions-médicamenteuses-et-cytochromes" (internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1, consulté le 17/09/17

74. "Induction and inhibition of cytochromes P450 by the St. John's wort constituent hyperforin in human hepatocyte cultures", Komoroski BJ , Zhang S, Cai H, Mai 2004

75."Interactions médicaments et aliments: cas du jus de pamplemousse" Delphine CHIANDOTTO, thèse de pharmacie, décembre 2001

76. Bellon JP."Conseils à l'officine, aide au suivi pharmaceutique et à l'éducation thérapeutique du patient", Masson 7ème édition 2009, p3-10

77. Vital Durand D, Le Jeune C, Dorosz guide pratique des médicaments, Maloine édition 2017, p 618-623

78. Kılıç S, Şimşek E, Soner Kemal H, " The role of specialized prevention clinics for the short term follow-up of acute coronary syndromes", Turk Kardiyol Dern Ars. 2017 Sep;45(6):498-505

79. "Les pontages aorto-coronariens" (internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur https://www.chirurgien-cardiaque.com/chirurgie-coronaire/pontage-coronarien/

80. Emmerich J, Maladie des vaisseaux, Collection intermed, 1998, p114

81. Boustani F, L'essentiel en cardiologie, Sauramps Médical 2017, p474-476

82. Boustani F, L'essentiel en cardiologie, Sauramps Médical 2017, p476-481

83. "Angioplastie, la dilatation coronaire et l'implantation du stent" (internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur http://www.brusselsheartcenter.be/fr/cardiologie/examens-et-gestes-therapeutiques/angioplastie.html

84. "Bioabsorbable stents - where are we now?" (internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur http://www.cathlabdigest.com/articles/Bioabsorbable-Stents-%E2%80%93-Where-Are-We-Now

85. Emmerich J, Maladie des vaisseaux, Collection intermed, 1998, p113-114

86. (internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/publications/le-sang-concepts-de-base

87. (internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur http://www.orbio.fr/canides-felides/analyses/hemostase/129-tq-tck-et-fibrinogene.html

88. Création par logiciel ChemSketch (internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur https://chemsketch.fr.softonic.com/

89. (internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur http://www.med-health.net/function-of-nephron.html

90. (internet) (cité le 19/09/2017) disponible sur http://www.msdmanuals.com/fr/accueil/c%C5%93ur-et-vaisseaux-sanguins/hypertension-art%C3%A9rielle/hypertension-art%C3%A9rielle

Serment de Galien

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.

TITRE/*TITLE*

Athérosclérose: pathologies associées, prévention et traitements
Atherosclerosis: associate illness, prevention and treatment

RESUME/*ABSTRACT*

La pathologie cardiovasculaire avec origine athéroscléreuse représente la première cause de mortalité dans les pays développés. Plusieurs territoires pourront être touchés, notamment le cerveau, les membres inférieurs et le cœur, le pronostic vital peut donc être engagé mais la pathologie pourra rester silencieuse pendant une longue période. Les débuts insidieux et la prévalence élevée sans distinction de race, de sexe ou de milieu social font de cette pathologie un véritable enjeu de santé publique. Une prise en charge globale sera indispensable et elle impliquera tous les types de professionnels de santé car les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès au niveau mondial. La lutte contre les facteurs de risque constitue la première forme de traitement avant toute prise en charge médicamenteuse. Dans ce travail est présentée la prise en charge multidisciplinaire de cette pathologie aussi bien en matière de prévention que de traitement. La communication et la circulation des informations sont vitales afin de réduire les complications de l'athérome. L'objectif est de bien mettre en évidence le fait que les pathologies cardiovasculaires ne sont pas une fatalité, que chaque patient est acteur de son traitement et qu'il n'appartient qu'à lui de *réduire ses facteurs de risques.*

The cardiovascular pathology with an atherosclerosis origin represents the first cause of death in developped countries. Some areas could be touched, especially the brain, the lower limb and the heart. Even if the desease remains peaceful for a long time it still puts the sick person's life in danger. The insidious beginnings and the high prevalence with no race discrimination, sex or social environment make the pathology a true public health issue. A global care will be vital and it will involve every health professionals because cardiovascular deseases are the first worldwide cause of death. The battle against risk factors is the first kind of treatment before any medicine treatment. In that work is introduced the multidisciplinary way of treatment of the illness from the prevention to the medication. The communication and the circulation of information are vital necessities to reduce atheroma diffculties. The aim is highlighting the fact that the cardiovascular pathologies are not a fatality, that each patient is the main actor of his medication and it's on him to reduce the risk factors.

DISCIPLINE: Pharmacie

MOTS CLES/*KEY WORDS*

athérosclérose, cholestérol, prévention cardiovasculaire, SCA, AVC, AOMI

Atherosclerosis, cholesterol, cardiovascular prevention, coronary acutesyndrome, cerebrovascular accident, stamped artery pathology of the lower limb

---

UFR de Pharmacie
Université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux