



Mise en place des règles hygiéno-diététiques chez les patients traités par statine : enquête dans les pharmacies d'officine

Hélène Le Boité

► To cite this version:

Hélène Le Boité. Mise en place des règles hygiéno-diététiques chez les patients traités par statine : enquête dans les pharmacies d'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03552642

HAL Id: dumas-03552642

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03552642>

Submitted on 2 Feb 2022

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

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



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par
Hélène LE BOITÉ

**Mise en place des règles
hygiéno-diététiques chez
les patients traités par
statine : enquête dans
les pharmacies d'officine**

**Thèse soutenue à Rennes
le 14 juin 2021**

devant le jury composé de :

Valérie LECUREUR

Maître de Conférence – Université de Rennes 1
/ Président

Jacques RENAULT

Maître de Conférence – Université de Rennes 1
/ Directeur de thèse

Carine CLECH

Pharmacien titulaire / *examineur*

Jean-Philippe BOUL

Médecin Généraliste / *examineur*

Liste des enseignants de la faculté pour l'année universitaire de la soutenance

ANNEE 2020-2021

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
BOUSTIE	Joël	X	HDR		
DONNIO	Pierre Yves	X	HDR	X	
FAILI	Ahmad		HDR		X
FARDEL	Olivier	X	HDR	X	
FELDEN	Brice	X	HDR		X
GAMBAROTA	Giulio		HDR		
GOUGEON	Anne	X	HDR		
LAGENTE	Vincent	X	HDR		X
LE CORRE	Pascal	X	HDR	X	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR		
MOREL	Isabelle	X	HDR	X	
PORÉE	François-Hugues	X	HDR		X
SERGENT	Odile	X	HDR		X
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	HDR		
TOMASI	Sophie	X	HDR		X
VERNHET	Laurent	X	HDR		

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
BUREAU	Loïc	X			
DAVOUST	Noëlle	X			X

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
GUILLOUZO	André		HDR		
URIAC	Philippe	X	HDR		X

MAITRES DE CONFERENCES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence				
ANINAT	Caroline	X	HDR		
AUGAGNEUR	Yoann		HDR		
BACLE	Astrid	X		X	X
BEGRICHE	Karima				
BOUSARGHIN	Latifa		HDR		
BRANDHONNEUR	Nolwenn				X
BRUYERE	Arnaud	X			X
BUNETEL	Laurence	X			
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X			
COLLIN	Xavier	X			X
DELALANDE	Olivier				X
DELMAIL	David		HDR		
DION	Sarah	X			
DOLLO	Gilles	X	HDR	X	X
GADAIS	Charlène				
GICQUEL	Thomas	X	HDR	X	
GILOT	David		HDR		
GOUAULT	Nicolas		HDR		X
HITTI	Eric				X
JEAN	Mickaël	X			X
JOANNES	Audrey				
LECURIEUR	Valérie		HDR		
LE FERREC	Eric	X	HDR		
LE GALL-DAVID	Sandrine				
LE PABIC	Hélène				X
LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice				
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	HDR		
MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR		
NOURY	Fanny				
PINEL-MARIE	Marie-Laure				
PODECHARD	Normand				X
POTIN	Sophie	X		X	
RENAULT	Jacques	X	HDR		X
ROUILLON	Astrid		HDR		X

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
AUTIER	Brice	X		X	X
LE DARÉ	Brendan	X		X	X
MENARD	Guillaume	X		X	X

ATER		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
KOWOUVI	Koffi	X			

LRU		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
AFONSO	Damien				
BELLAMRI	Nessrine	X			
FONTANEL	Didier	X			

Remerciements

À Madame LECUREUR Valérie,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

À Monsieur RENAULT Jacques,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce projet et m'avoir accompagnée jusqu'à l'aboutissement de ce travail qui clôture mes années universitaires.

À Madame CLECH Carine,

Pour avoir été ma maîtresse de stage depuis mes premiers pas en pharmacie au collège jusqu'au stage officinal de 6^{ème} année. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée d'abord en tant que stagiaire et désormais en tant que pharmacien au comptoir de votre officine. Et aujourd'hui je vous remercie également de votre présence en tant que jury « de cœur » de ma thèse. Je ne pouvais finir ce cursus sans vous avoir à mes côtés de nouveau.

À Monsieur BOUL Jean-Philippe,

Pour avoir accepté de représenter le corps médical pour la soutenance de ma thèse. Merci également d'avoir accordé du temps à la découverte de mon travail et de m'avoir conseillée pour la rédaction du manuscrit et la réalisation de ma soutenance.

À Madame VOLTEAU Christelle,

Sans qui l'analyse statistique de mon enquête n'aurait pas été possible. Merci pour le temps que vous m'avez accordé pour échanger et m'aider dans la compréhension et la réalisation des tests statistiques.

À Monsieur Bruyère, Monsieur Gambarota, Monsieur Uriac

Pour l'aide que vous m'avez apportée tant pour la relecture et les conseils avisés, pour les explications concrètes des méthodes statistiques et pour les recherches dans les anciens traités de chimie thérapeutique.

À ma famille, mes parents, mes beaux-parents et mes grands-parents,

Merci de m'avoir encouragée et d'avoir toujours cru en moi tout au long de ces six années d'études. Merci de m'avoir aidée à m'épanouir dans les études et dans ce métier que j'aime. Merci de m'avoir permis de réaliser ce rêve que j'avais depuis petite de devenir Docteur en Pharmacie.

À mes sœurs, Camille et Hortense

Pour avoir supporté mes humeurs au cours des nombreuses périodes de révisions et pour avoir mis la table et fait la vaisselle pendant toute mon année de PACES. Merci les sisters.

À la Pharmille : Camille, Marine, Jeanne, Marie, Clara, Morgane, Léa, Baptiste, Gaël, Romane, Aude, Anaëlle, Manon, Constance, Julien, Paul,

Pour toutes ces belles années étudiantes à vos côtés, à tous ces beaux souvenirs que nous avons créés ensemble et à tous les moments qui nous restent à vivre tous réunis.

Les soirées à thème, les WEI, les soirées du lundi à la colloc' (Jeanne, Clara, Marine, Marie, Morgane), les soirées Yam's (Camille), les vacances à Ibiza (Céline, Léa), le week-end à St Cast, les journées à la pharmacie avec Plouplou mais aussi les journées de révisions à la BU feront partie de mes meilleurs souvenirs.

Rendez-vous désormais tous les ans pour la Pentecôte de la Pharmille !

À Lucile,

Tant d'années que l'on se connaît et toujours la même relation d'amitié. Les folies sont les seules choses que l'on ne regrette jamais.

À Antoine,

Merci serait un trop petit mot pour représenter l'accompagnement et le soutien que tu m'apportes au quotidien. Être là, m'écouter, me soutenir, une petite chose pour toi mais crois moi, tu m'as aidée bien plus que tu ne le penses et je t'en remercie du fond du cœur.

À toute l'équipe de la Pharmacie Marion, Pauline, Aurélie, Élisabeth, Élodie, Angélique,

Merci pour ces précieux conseils et ces connaissances que vous avez partagés avec moi au fil des années de travail et de stage avec vous, et ce toujours dans la bonne humeur et la rigolade. Merci mes collègues de m'avoir permis de devenir le pharmacien que je suis aujourd'hui à vos côtés.

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- 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.*

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.

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE POUR L'ANNEE UNIVERSITAIRE DE LA SOUTENANCE	2
REMERCIEMENTS	4
SERMENT DE GALIEN	6
TABLE DES MATIERES	7
TABLE DES ILLUSTRATIONS	9
TABLE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	14
PARTIE I : HYPERCHOLESTEROLEMIE	16
A. ÉPIDEMIOLOGIE	16
1) <i>Situation mondiale</i>	16
2) <i>Situation en France</i>	16
B. GENERALITES SUR LE METABOLISME DU CHOLESTEROL	17
1) <i>Structure du cholestérol</i>	17
2) <i>Biosynthèse du cholestérol</i>	18
3) <i>Cholestérol plasmatique</i>	19
C. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE	21
1) <i>Définition de l'hypercholestérolémie</i>	21
2) <i>Diagnostic de l'hypercholestérolémie</i>	21
3) <i>Étiologies des dyslipidémies</i>	22
4) <i>Classification des dyslipidémies primitives</i>	23
D. COMPLICATIONS DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE	23
1) <i>Complications cardiovasculaires</i>	23
2) <i>Formation des plaques d'athérome</i>	24
3) <i>Évaluation du risque cardiovasculaire global</i>	24
E. PRISE EN CHARGE DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE	26
1) <i>Stratégies d'intervention basées sur les risques</i>	26
2) <i>Cibles et objectifs des règles hygiéno-diététiques pour la prévention des maladies cardiovasculaires</i>	28
3) <i>Recommandations</i>	29
4) <i>Règles hygiéno-diététiques</i>	29
5) <i>Compléments alimentaires et aliments fonctionnels</i>	34
6) <i>Médicaments hypolipémiants</i>	35

PARTIE II : LES STATINES	37
A. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	37
1) <i>Situation mondiale</i>	37
2) <i>Situation en France</i>	38
B. DESCRIPTION DE LA CLASSE PHARMACOLOGIQUE	39
1) <i>Historique des statines</i>	39
2) <i>Différentes molécules sur le marché français</i>	42
3) <i>Relation structure-activité</i>	44
C. MODE D'ACTION	46
1) <i>Pharmacocinétique</i>	46
2) <i>Pharmacodynamie</i>	46
3) <i>Indications et posologies</i>	48
4) <i>Effets indésirables, contre-indications, interactions</i>	49
5) <i>Suivis et dosages</i>	51
PARTIE III : ÉVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRAITES PAR STATINES A L'OFFICINE	53
A. MATÉRIELS ET MÉTHODES	53
1) <i>Objectif de l'étude</i>	53
2) <i>Mise en œuvre de l'étude</i>	54
3) <i>Rédaction du questionnaire</i>	54
4) <i>Regroupement des données</i>	58
5) <i>Analyse statistique</i>	58
B. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE	61
1) <i>Résultats bruts</i>	61
2) <i>Analyse statistique des résultats</i>	70
C. DISCUSSION.....	84
1) <i>Discussion des résultats</i>	84
2) <i>Limites et biais de cette étude</i>	88
CONCLUSION.....	90
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	91
ANNEXES.....	94

Table des illustrations

FIGURES

Figure 1 : Évolutions entre les études ENNS-2006 et Esteban-2015 de la cholestérolémie en France	17
Figure 2 : Molécule de cholestérol	17
Figure 3 : Biosynthèse du cholestérol	18
Figure 4 : Graphique SCORE utilisé dans les pays d'Europe à faible risque (dont France)..	25
Figure 5 : Objectifs du traitement pour atteindre le LDL-c cible en fonction du risque cardiovasculaire	26
Figure 6 : Stratégies d'intervention en fonction du risque cardiovasculaire total et du taux de LDL-c.....	27
Figure 7 : Algorithme de traitement pour la réduction pharmacologique du LDL-c.....	29
Figure 8 : Pourcentages d'adultes âgés de 40 ans et plus ayant déclaré utiliser un hypocholestérolémiant aux États-Unis entre 2003 et 2012.....	37
Figure 9 : Diagnostic, traitement et contrôle des taux élevés de cholestérol chez la population âgée de 40 à 79 ans dans huit pays à différents niveaux de revenu de 1998 à 2007	38
Figure 10 : Évolutions entre les études ENNS-2006 et Esteban-2015 en France	38
Figure 11 : Structures de la Mévastatine et de la Lovastatine	40
Figure 12 : Premières étapes de la voie de synthèse stéréosélective de la Rosuvastatine ..	41
Figure 13 : Structure commune aux statines sous forme ouverte ou fermée	44
Figure 14 : Structure de l'HMG-CoA, substrat naturel de l'HMG-CoA réductase.....	44
Figure 15 : Mécanisme d'action intrahépatique des statines	47
Figure 16 : Questions définissant la situation du patient.....	55
Figure 17 : Questions concernant le traitement du patient	56
Figure 18 : Questions concernant l'explication des règles hygiéno-diététiques au patient....	57
Figure 19 : Question concernant les effets indésirables du traitement	57
Figure 20 : Questions concernant l'observance du traitement.....	58
Figure 21 : Question permettant au patient de rajouter d'éventuelles observations	58

TABLES

Table 1 : Caractéristiques physico-chimiques des lipoprotéines plasmatiques	19
Table 2 : Étiologies des dyslipidémies secondaires	23
Table 3 : Cibles et objectifs des traitements de prévention cardiovasculaire.....	28
Table 4 : Recommandations diététiques dans la prise en charge du profil lipidique	30
Table 5 : Traitements médicamenteux des dyslipidémies	36
Table 6 : Structure chimique des statines	42
Table 7 : Relation structure-activité des statines	45
Table 8 : Propriétés pharmacocinétiques des statines	46
Table 9 : Indications des traitements par statines	48
Table 10 : Médicaments susceptibles d'interagir avec l'Atorvastatine et la Simvastatine.....	50
Table 11 : Associations médicamenteuses contre-indiquées avec les statines.....	51
Table 12 : Récapitulatif du suivi biologique chez les patients traités par statine	51
Table 13 : Exemple de table des effectifs réels	59
Table 14 : Exemple de table des effectifs théoriques	59
Table 15 : Exemple de table des distances	60
Table 16 : Observations complémentaires apportées par les patients	69
Table 17 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la relation entre l'explication des mesures hygiéno-diététiques et la spécialité du médecin prescripteur	73
Table 18 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la relation entre l'indication du traitement par statine et la spécialité du médecin prescripteur	74
Table 19 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la relation entre l'explication des mesures hygiéno-diététiques et l'indication du traitement par statine	75
Table 20 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la relation entre l'explication des règles hygiéno-diététiques et le dosage des statines.....	77
Table 21 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la molécule (Atorvastatine, Rosuvastatine ou Simvastatine) et l'indication du traitement par statine	79
Table 22 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la relation entre le suivi des règles hygiéno-diététiques et la spécialité du médecin prescripteur.....	80
Table 23 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la relation entre le suivi des règles hygiéno-diététiques et l'indication du traitement par statine.....	81
Table 24 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la relation entre la présence d'effets indésirables et la molécule prescrite (sauf Fluvastatine).....	83

GRAPHIQUES

Graphique 1 : Caractéristiques de la population étudiée	61
Graphique 2 : Distribution des molécules prescrites	62
Graphique 3 : Modifications de dosage des statines	62
Graphique 4 : Durées de traitement	63
Graphique 5 : Répartition des prescripteurs à l'origine du traitement par statine	63
Graphique 6 : Répartition des indications du traitement par statine	64
Graphique 7 : Nombre de médicaments pris en plus des statines par le patient	64
Graphique 8 : Proportions de patients ayant reçu les recommandations concernant les RHD à mettre en place pour la prise en charge de leur hypercholestérolémie	65
Graphique 9 : Répartition des mesures hygiéno-diététiques présentées aux patients	66
Graphique 10 : Suivi des mesures hygiéno-diététiques	66
Graphique 11 : Répartition des effets indésirables apparus sous traitement par statine	67
Graphique 12 : Répartition de l'observance du traitement par statine par les patients	67
Graphique 13 : Autres mesures d'hygiène de vie appliquées par le patient	68
Graphique 14 : Profil des patients à qui les RHD n'ont pas été expliquées	70
Graphique 15 : Profil des patients à qui les RHD ont été expliquées en même temps que la prescription de statine	70
Graphique 16 : Profil des patients à qui les RHD ont été expliquées avant la prescription de statine	71
Graphique 17 : Profil des patients respectant toujours les RHD	72
Graphique 18 : Profil des patients ne respectant plus les RHD	72
Graphique 19 : Histogramme représentant les proportions de prescripteurs expliquant ou non les règles hygiéno-diététiques en fonction de leur spécialité	73
Graphique 20 : Histogramme représentant les proportions de médecins prescrivant pour une certaine indication en fonction de leur spécialité	75
Graphique 21 : Histogramme représentant les proportions des cas où les RHD ont été expliquées en fonction de l'indication pour laquelle le patient est traité	76
Graphique 22 : Proportions de patients n'ayant pas reçu les explications concernant les RHD en fonction de l'indication de leur traitement par statine	77
Graphique 23 : Histogramme représentant les dosages prescrits en fonction de l'explication des RHD et du moment où celles-ci ont été expliquées	78
Graphique 24 : Histogramme représentant les molécules prescrites (Atorvastatine, Rosuvastatine et Simvastatine) en fonction de l'indication du traitement	79
Graphique 25 : Histogramme représentant les proportions des cas où les RHD sont encore suivies ou non au moment où le questionnaire est rempli par le patient en fonction de la spécialité du médecin prescripteur	81

Graphique 26 : Histogramme représentant les proportions des cas où les RHD sont encore suivies ou non au moment où le patient remplit le questionnaire en fonction du type de prévention cardiovasculaire pour laquelle la statine a été indiquée.....	82
Graphique 27 : Histogramme représentant les proportions de présence d'effets indésirables en fonction de la molécule (sauf Fluvastatine) par laquelle le patient est traité.....	83

ANNEXES

Annexe 1 : Impact des RHD sur les concentrations plasmatiques de lipides	94
Annexe 2 : Mécanismes incriminés dans les effets favorables de prévention cardiovasculaire par l'alimentation de type régime méditerranéen et de l'activité physique	94
Annexe 3 : Composition des huiles végétales en acides gras	95
Annexe 4 : Références nutritionnelles en acides gras pour l'adulte consommant 2000 kcal par jour	95
Annexe 5 : Questionnaire patient	96

Table des abréviations

ACAT = acyl-CoA-cholestérol-acyl-transférase	HbA1c = hémoglobine glyquée
AGS = acide gras saturé	HDL = lipoprotéine de haute densité
AGMI = acide gras mono-insaturé	HMG-CoA = hydroxy-méthyl-glutaryl
AGPI = acide gras poly-insaturé	coenzyme A
ALA = acide linoléique	HTA = hypertension artérielle
ALAT = alanine aminotransférase	IDL = lipoprotéine de densité intermédiaire
AMM = autorisation de mise sur le marché	IMC = indice de masse corporelle
ANSES = Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	INSEE = Institut national de la statistique et des études économiques
AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs	LA = acide linoléique
ASAT = aspartate aminotransférase	LCAT = lécithine-cholestérol acyl- transférase
ATC = anatomique, thérapeutique, chimique (classification de l'OMS)	LDL = lipoprotéine de basse densité
AVC = accident vasculaire cérébral	LPL = lipoprotéine lipase
AVCI = années de vie corrigées de l'incapacité	LSN = limite supérieure normale
BUM = bon usage des médicaments	MCV = maladie cardiovasculaire
Cmax = concentration maximale observée	OMS = Organisation Mondiale de la Santé
CoA = coenzyme A	PCSK9 = protéine convertase subtilisine/kexine de type 9
CPK = créatine phosphokinase	PMT = protéine microsomale de transfert des triglycérides
CT = cholestérol total	RHD = règles hygiéno-diététiques
CV = cardiovasculaire	ROSP = rémunération sur objectifs de santé publique
DASH = approches diététiques pour stopper l'HTA	SCORE = estimation du risque coronarien systémique
DHA = acide docosahexaénoïque	SREBP = sterol regulatory element binding protein
EAL = exploration d'une anomalie lipidique	TC = cholestérol total
EI = effet indésirable	TG = triglycéride
EPA = acide eicosapentaénoïque	VLDL = lipoprotéine de très basse densité
FDA = Food and Drug Administration	
HAS = Haute Autorité de Santé	

Introduction

Les statines sont des molécules indiquées dans le traitement des hypercholestérolémies et pour la prévention des événements cardiovasculaires. Leur action sur la formation et l'entretien des plaques d'athérome¹ les place comme traitement appartenant à la première ligne de prévention secondaire² après un accident cardiovasculaire. L'athérosclérose, maladie responsable des événements cardiovasculaires, est liée également à un nombre important d'autres facteurs de risque tels que l'alimentation, la sédentarité, le tabagisme, la pression artérielle et l'âge.

Ces hypocholestérolémiants font partie des classes thérapeutiques les plus prescrites à travers le monde et le médicament le plus prescrit en France. Il devient donc nécessaire de se questionner sur le rationnel d'un traitement par hypocholestérolémiant, notamment en prévention primaire³.

De plus, les statines font l'objet d'une controverse depuis de nombreuses années en raison notamment de l'apparition d'effets secondaires de natures musculaires et hépatiques importants. Leur intérêt en matière de diminution de la mortalité cardiovasculaire en prévention primaire est également discuté. Cette polémique a provoqué un doute chez les patients vis-à-vis de leur traitement et de la légitimité de la prescription de celui-ci. Cela les pousse parfois à arrêter leur traitement sans avis médical, surtout s'ils souffrent d'effets indésirables ou s'ils estiment d'après les prises de sang qu'un hypocholestérolémiant ne leur est plus nécessaire.

L'alternative recommandée en première intention par la Société Européenne de Cardiologie, est de mettre en place lorsque l'estimation du risque cardiovasculaire le permet, des règles hygiéno-diététiques seules permettant d'abaisser les taux de cholestérol sans faire intervenir la médecine allopathique⁴. Dans tous les cas, et ce peu importe le niveau de risque cardiovasculaire, les mesures d'hygiène de vie doivent être suivies par tout patient nécessitant une prévention cardiovasculaire.

¹ Athérome : Dépôt de plaques riches en cholestérol sur la paroi interne des artères, finissant par provoquer l'athérosclérose, gêne de la circulation sanguine.

² Prévention secondaire : Patients porteurs d'une coronaropathie stable ou ayant bénéficié d'une revascularisation récente.

³ Prévention primaire : Patients porteurs de facteurs de risque cardiovasculaire identifiés mais sans maladie cardiovasculaire déclarée sur le plan clinique.

⁴ Allopathie : Méthode habituelle de traitement dans laquelle on administre des substances susceptibles d'agir sur les causes de la maladie, ou au moins de réduire l'intensité des manifestations morbides.

L'objectif de cette thèse est de faire un état des lieux des conditions de prescription et de délivrance des statines au sein des officines et de permettre de statuer sur le suivi des recommandations de prise en charge de l'hypercholestérolémie et du risque cardiovasculaire par l'instauration de mesures d'hygiène de vie adaptées.

Nous aborderons pour cela dans un premier temps les généralités concernant le cholestérol et son implication dans les maladies cardiovasculaires. Dans un second temps, nous étudierons les statines et notamment leur découverte, leurs caractéristiques pharmacologiques et leur mécanisme d'action de manière chimique et biologique. Puis nous analyserons les résultats de l'enquête proposée aux patients traités par statine se présentant au sein des pharmacies d'officine.

Partie I : Hypercholestérolémie

A. Épidémiologie

1) Situation mondiale

En 2008, la cholestérolémie totale (CT) moyenne normalisée selon l'âge dans le monde était de 1,79 g/L chez les hommes et 1,84 g/L chez les femmes (1).

Le facteur « hypercholestérolémie totale » occupe en 2015 la 7^{ème} place dans le classement mondial des facteurs de risque de diminution d'années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI) derrière d'autres facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension artérielle (HTA), le tabagisme ou encore l'indice de masse corporelle (IMC) élevé. Cette 7^{ème} place d'après le *Global Burden of Diseases*, vaut à l'hypercholestérolémie d'être responsable de près de 88,7 millions d'années de vie en parfaite santé qui ont été perdues par la population mondiale (2).

2) Situation en France

D'après l'étude Esteban réalisée en 2015 sur un échantillon représentatif de la population française métropolitaine âgée de 18 à 74 ans, la valeur moyenne du LDL-cholestérol (LDL-c) est de 1,30 g/L. La comparaison entre l'étude ENNS réalisée en 2006 et l'étude Esteban de 2015 ne montre pas d'évolution significative du LDL-c moyen, ni de la proportion d'adultes dont le LDL-c est supérieur à 1,6 g/L ou 1,9 g/L. On se retrouve en 2015 en France, dans une situation où en presque dix ans, la proportion d'adultes ayant un LDL-c > 1,6 g/L n'a pas évolué significativement mais dont la tendance est vers l'augmentation pour les personnes ayant un LDL-c > 1,9 g/L.

Cependant, en l'espace de neuf années, une diminution de 12% de la proportion de dosage de cholestérol est à déplorer. Seul 51,3% des personnes interrogées, soit près de 1 adulte sur 2, avait connaissance de son hypercholestérolémie avant le début de cette étude.

En revanche, les patients traités par un hypolipémiant dosent régulièrement leur cholestérolémie et restent bien informés sur leur statut lipidique (86,7%) (3).

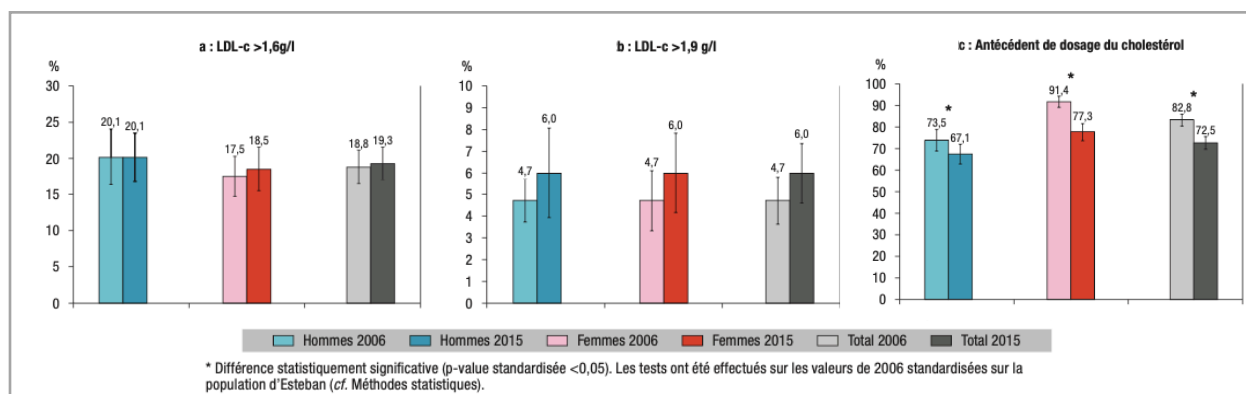


Figure 1 : Évolutions entre les études ENNS-2006 et Esteban-2015 de la cholestérolémie en France
Proportions d'adultes de 18 à 74 ans en fonction de leur sexe ayant : a/ un LDL-c > 1,6 g/L, b/ un LDL-c < 1,9 g/L, c/ un antécédent de dosage du cholestérol (3)

B. Généralités sur le métabolisme du cholestérol

1) Structure du cholestérol

Le cholestérol est une biomolécule de formule brute $C_{27}H_{46}O$, constituée d'un noyau cyclisé de type **cyclopentano-perhydrophénanthrène**, d'une chaîne hydrocarbonée hydrophobe en C_{17} et d'un groupement OH polaire en C_3 . Sa structure est représentée dans la Figure 2 (4).

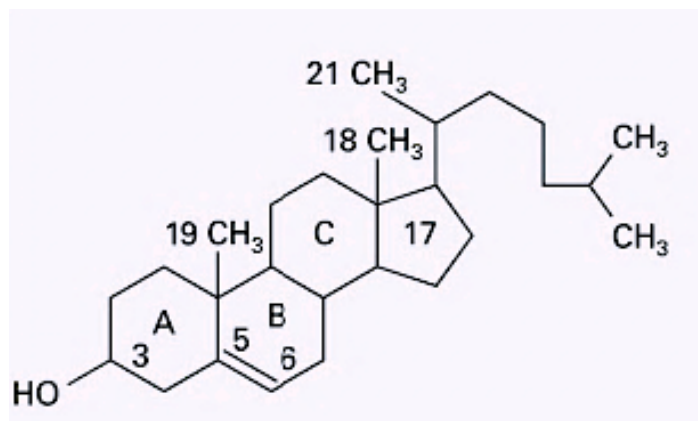


Figure 2 : Molécule de cholestérol
(4)

Les propriétés physico-biologiques du cholestérol dépendent de ses caractéristiques structurales. Premièrement, c'est une molécule **amphiphile**⁵ qui s'insère entre les phospholipides et les protéines pour former la bicouche lipidique des membranes cellulaires ou encore la gaine de myéline⁶ au niveau des structures neuronales.

⁵ Amphiphile : Molécule ayant une moitié hydrophile et une moitié hydrophobe.

⁶ Myéline : Substance lipidique et protéique formant une gaine autour de certaines fibres nerveuses et servant à accélérer la conduction des messages nerveux.

Deuxièmement, le cholestérol peut se présenter sous forme **libre** (OH en C₃) ou sous forme **estérifiée** (un acide gras estérifie le radical OH en C₃). C'est sous cette deuxième forme que le cholestérol se stocke et qu'on le retrouve notamment dans la composition des lipoprotéines (VLDL, LDL et HDL) responsables du transport du cholestérol.

Enfin le cholestérol est, lors de son catabolisme⁷, le précurseur de la synthèse des hormones stéroïdiennes, des acides biliaires, de la cortisone, et du cholécalciférol (vitamine D), molécules dans lesquelles se retrouve la structure cyclopentano-perhydrophénanthrène (4).

2) Biosynthèse du cholestérol

Le cholestérol possède une double origine :

- Une origine **exogène mineure** issue de l'alimentation ;
- Une origine **endogène majeure** par biosynthèse, essentiellement hépatique, dépendante des taux de cholestérol retrouvés dans le compartiment plasmatique.

Cette biosynthèse est composée de plusieurs étapes réalisées par différentes enzymes dont l'**HMG-CoA réductase**, qui est l'enzyme clé de ce métabolisme. Cette enzyme permettant la conversion de l'hydroxyméthylglutaryl CoA en mévalonate est régulée par un **rétrocontrôle négatif** exercé par le produit final (4).

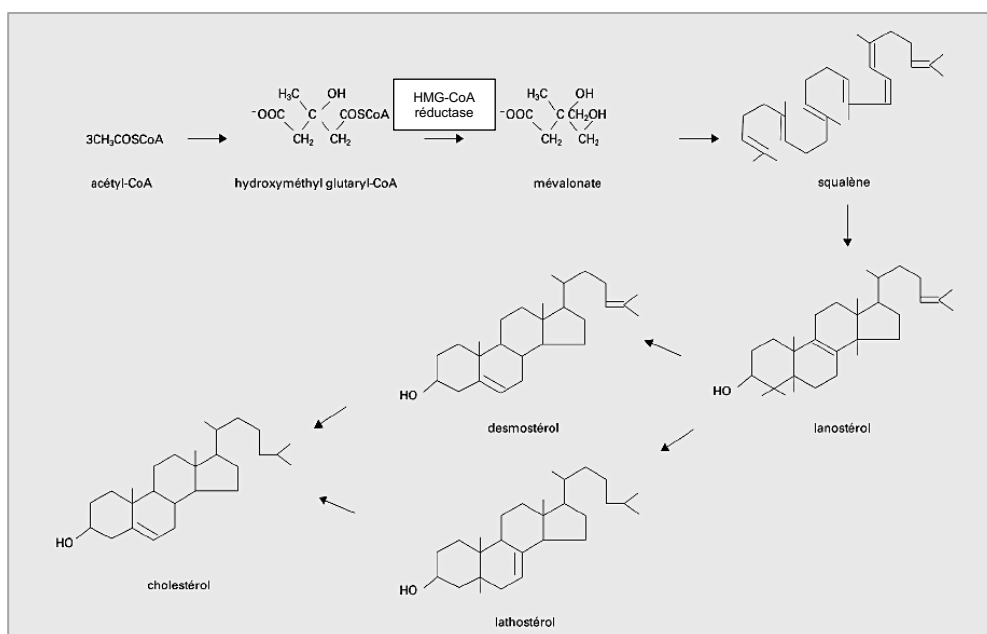


Figure 3 : Biosynthèse du cholestérol
(4)

⁷ Catabolisme : Ensemble des réactions de dégradation biochimique de substances organiques.

3) Cholestérol plasmatique

Le cholestérol est transporté dans le plasma au sein des lipoprotéines. Ce sont des macromolécules constituées de lipides (triglycérides, phospholipides et cholestérol sous forme libre et estérifiée) ainsi que d'apoprotéines⁸. Les principales lipoprotéines sont les chylomicrons, les VLDL, les LDL et les HDL (5).

Table 1 : Caractéristiques physico-chimiques des lipoprotéines plasmatiques
(6)

	Densité (g/mL)	Diamètre (nm)	TG (%)	Esters de cholestérol (%)	Phospholipides (%)	Cholestérol (%)	Apoprotéines majeure
Chylomicrons	< 0,95	80 – 100	90 – 95	2 – 4	2 – 6	1	Apo B48
VLDL	0,95 – 1,006	30 – 80	50 – 65	8 – 14	12 – 16	4 – 7	Apo B100
IDL	1,006 – 1,019	25 – 30	25 – 40	20 – 35	16 – 24	7 – 11	Apo B100
LDL	1,019 – 1,063	20 – 25	4 – 6	34 – 35	22 – 26	6 – 15	Apo B100
HDL	1,063 – 1,210	8 – 13	7	10 – 20	55	5	Apo A1
Lp(a)	1,006 – 1,125	25 – 30	4 – 8	35 – 46	17 – 24	6 – 9	Apo(a)

a. Chylomicrons

Les chylomicrons se forment dans l'intestin à partir des lipides, majoritairement des **triglycérides**, apportés par l'alimentation. Ils permettent le transport de ces triglycérides exogènes en période postprandiale⁹ de l'intestin vers les tissus périphériques.

C'est sous l'influence de la lipoprotéine lipase (LPL) que les triglycérides sont dégradés en glycérol et acides gras libres. Ces derniers subiront la bêta-oxydation pour la production d'énergie dans les muscles ou seront retransformés en triglycérides pour leur stockage dans le tissu adipeux.

Le catabolisme des chylomicrons par la LPL conduit à la formation de « remnants » dans le plasma, riches en esters de cholestérol qui seront par la suite dégradés par le foie et rejoindront le pool¹⁰ de cholestérol hépatique. Le reste des matériaux issus de ce catabolisme serviront à la synthèse des **HDL circulants** (4).

⁸ Apoprotéine : Partie protéique d'une molécule qui n'est pas entièrement protéique.

⁹ Postprandial : Après le repas.

¹⁰ Pool : Stock.

b. Lipoprotéines de très basse densité (VLDL)

Les VLDL sont des lipoprotéines synthétisées par le foie dans les périodes inter prandiales¹¹ pour fournir des acides gras endogènes aux tissus périphériques consommateurs d'énergie. Ils subissent le même catabolisme intravasculaire que les chylomicrons par la LPL. Ils permettront ensuite la formation des IDL puis des LDL par perte progressive de leurs triglycérides et de leurs apoprotéines (sauf l'Apo B qui est conservée) et par estérification des molécules de cholestérol par la lécithine-cholestérol acyl-transférase (LCAT) (4).

c. Lipoprotéines de basse densité (LDL)

Issus de la transformation des VLDL en IDL puis en LDL, ils ont pour rôle de fournir du **cholestérol** aux tissus périphériques. Leur catabolisme dépend des **récepteurs aux LDL (LDL-R)** qui reconnaissent les Apo B et E. Une fois internalisés ils sont dégradés par hydrolyse au niveau des lysosomes¹², libérant le cholestérol utilisé ensuite pour les fonctions cellulaires.

Tout apport intracellulaire excédentaire de cholestérol entraîne une régulation sur 3 niveaux :

- Inhibition de la synthèse des LDL-R via le **facteur de transcription SREBP**, bloquant ainsi la voie d'entrée principale du cholestérol via les LDL au sein des hépatocytes¹³,
- Inhibition de la **HMG-CoA réductase** par rétrocontrôle négatif, réduisant ainsi la synthèse endogène de cholestérol,
- Activation de l'**acyl-CoA-cholestérol-acyl-transférase (ACAT)** estérifiant le cholestérol intracellulaire afin d'augmenter son stockage (4).

La concentration plasmatique en LDL-c est associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, tandis que son abaissement les réduit de façon proportionnelle (6).

d. Lipoprotéine A

La lipoprotéine A (Lp(a)) est une particule LDL liée de manière covalente à une Apo(a). Elle possède en plus de ses effets pro-athérogènes des effets pro-coagulants par sa structure similaire au plasminogène et des effets pro-inflammatoires très probablement liés à sa charge en phospholipides oxydés. Des concentrations plasmatiques élevées en Lp(a) sont donc associées à un risque accru de maladies cardiovasculaires (MCV) (6).

¹¹ Inter-prandial : Période entre deux repas.

¹² Lysosome : Élément d'une cellule digérant les déchets du métabolisme cellulaire ainsi que les corps étrangers capturés.

¹³ Hépatocyte : Cellule hépatique.

e. Lipoprotéines de haute densité (HDL)

Les HDL sont les lipoprotéines les plus petites et les plus denses, pauvres en lipides mais riches en protéines (principalement l'apoprotéine A1). Elles détiennent 3 rôles différents :

- Transporter le cholestérol vers le foie pour leur recyclage en acides biliaires ;
- Permettre le catabolisme par la LPL des VLDL et des chylomicrons ;
- Favoriser l'estérification du cholestérol par activation de la LCAT (4).

C. Physiopathologie de l'hypercholestérolémie

1) Définition de l'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie est un **trouble métabolique** défini par un taux de cholestérol plasmatique dépassant une norme fixée par une instance de santé. Elle dépend des taux de **cholestérol total**, de **LDL-c** et **HDL-c** (6). La cholestérolémie varie selon le sexe, l'âge et le régime alimentaire de l'individu (4).

L'hypercholestérolémie peut être due à un dysfonctionnement des systèmes de régulation ou peut être secondaire à une pathologie ou à un traitement. Elle est un **facteur de risque cardiovasculaire majeur** pouvant entraîner des maladies coronariennes, des accidents vasculaires ischémiques (AVC et infarctus du myocarde) et artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI) (6).

2) Diagnostic de l'hypercholestérolémie

Le dépistage des dyslipidémies est indiqué de façon systématique, d'après la Société Européenne de Cardiologie dans certaines situations. On retrouve les sujets présentant des manifestations cliniques ou des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires ou des situations cliniques associées à un risque cardiovasculaire (CV) (ex : inflammations chroniques auto-immunes, diabète, pathologie rénale...) et dès que le dépistage des facteurs de risque est recommandé, notamment chez les hommes de plus de 40 ans et les femmes de plus de 50 ans ou ménopausées (6).

Le diagnostic d'une dyslipidémie, et donc de l'hypercholestérolémie, repose sur un bilan biologique appelé **exploration d'une anomalie lipidique (EAL)**, réalisé à deux reprises après un jeûne strict de 12 heures. Il comprend le dosage du CT, du HDL-c et des triglycérides (TG).

Le LDL-c est calculé par la formule de **Friedewald**, à condition que TG < 4 g/L (4,5 mmol/L) :

- En mmol/L : $\text{LDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c} - (\text{TG}/2,2)$
- En g/L : $\text{LDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c} - (\text{TG}/5)$ (6)

D'autres valeurs peuvent avoir une importance comme indicateur de risque cardiovasculaire. Il s'agit du **non-HDL-c** (qui se calcule en soustrayant à la cholestérolémie totale le HDL-c) et du dosage de l'**Apo-B**. Elles permettent d'obtenir une **estimation de la quantité totale de lipoprotéines athérogènes et riches en triglycérides** dans le plasma (VLDL, IDL, LDL). Ces dosages sont particulièrement utilisés chez les patients obèses ou présentant un syndrome métabolique et les diabétiques avec une hypertriglycémie ou un taux très bas de LDL-c.

La mesure du **Lp(a)** doit être considérée pour identifier ceux dont les taux héréditaires de Lp(a) sont très élevés et peuvent entraîner un risque cardiovasculaire équivalent à celui associé à une **hypercholestérolémie familiale hétérozygote**¹⁴ (6).

3) Étiologies des dyslipidémies

a. Dyslipidémies familiales d'origine génétique

L'hypercholestérolémie familiale est liée à une **mutation du récepteur Apo B/E du LDL**. On la retrouve sous deux formes :

- **Forme homozygote** (exceptionnelle) : déficit complet en récepteur avec un taux de LDL-c > 4 g/L dès la naissance ;
- **Forme hétérozygote**¹⁵ (plus courante) : 50% des récepteurs sont fonctionnels avec un taux de LDL-c > 1,85 g/L (7).

b. Dyslipidémies polygéniques non familiales

Plurifactorielles, ces dyslipidémies résultent d'une composante à la fois polygénique et environnementale, notamment nutritionnelle (7).

¹⁴ Homozygote : Individu dont les deux allèles d'un même gène sont identiques.

¹⁵ Hétérozygote : Individu dont les deux allèles d'un même gène sont différents.

c. Dyslipidémies secondaires

Table 2 : Étiologies des dyslipidémies secondaires
(7)

	Hypercholestérolémie	Hypertriglycéridémie	Hyperlipidémie mixte
Pathologies	Hypothyroïdie Cholestase	Diabète	Syndrome néphrotique Insuffisance rénale
Médicaments		Ethynylestradiol par voie orale, antirétroviraux (antiprotéases), antipsychotiques, bêtabloquants, diurétiques thiazidiques	Corticoïdes Anticancéreux
Autres		Grossesse Obésité Alcoolisme chronique	

4) Classification des dyslipidémies primitives

Anciennement classées selon la classification de Frederickson (OMS), on retrouve aujourd'hui trois types de dyslipidémies primitives classées selon De Gennes (7) :

- **Hypercholestérolémie pure** : LDL-c > 1,6 g/L (4,1 mmol/L) ;
- **Hypertriglycéridémie pure** : TG > 1,5 g/L (1,7 mmol/L) ;
- **Hyperlipidémie mixte** : LDL-c > 1,6 g/L et TG > 1,5 g/L.

D. Complications de l'hypercholestérolémie

1) Complications cardiovasculaires

Les excès de cholestérol participent à la formation de **plaques d'athérome** dans les artères, ce que l'on appelle **athérosclérose**.

La majeure partie des maladies cardiovasculaires résultent de l'athérosclérose provoquant l'ischémie¹⁶ de certains organes par l'obstruction des vaisseaux sanguins de moyens et gros calibres au niveau de bifurcations. Les localisations principales sont les artères coronaires, les artères cérébrales, l'aorte abdominale, les artères des membres inférieurs et les artères viscérales, notamment rénales. Les organes concernés sont alors moins irrigués ce qui peut entraîner des pathologies comme des angines de poitrine¹⁷ (angor), des infarctus du myocarde, des AVC ou encore des AOMI. D'autres territoires peuvent être atteints comme les intestins, les reins, les membres supérieurs ou encore les yeux (8).

¹⁶ Ischémie : Diminution ou arrêt de la circulation artérielle.

¹⁷ Angor : Douleur thoracique due à la mauvaise irrigation du cœur.

2) Formation des plaques d'athérome

L'athérosclérose est liée à une lésion de la couche interne (intima) des artères, causée par la pression du sang qui exerce un stress mécanique sur l'endothélium¹⁸. Ce phénomène est accentué en cas d'hypertension artérielle (HTA). Ce traumatisme endothélial engendre une **hyperperméabilité** de celui-ci augmentant alors la pénétration des lipoprotéines (particulièrement celles contenant l'ApoB, < 70 nm (6) cf Table 1 page 19) au sein de la paroi artérielle (4)(8). Une exposition continue de la paroi artérielle à ces lipoprotéines expose à la croissance et la progression des plaques athéromateuses, d'autant plus si la personne présente des taux plasmatiques élevés de ces lipoprotéines (6).

Les lésions initiales du processus athéromateux consistent alors en une accumulation intracellulaire (au sein de macrophages¹⁹ qui deviennent d'aspect spumeux) puis extracellulaire de **lipides**, principalement d'esters de cholestérol, associée à une prolifération des **cellules musculaires lisses** de la paroi vasculaire puis d'une **fibrose** formée notamment de **fibres de collagène** (4)(8).

Le risque lié à cette plaque d'athérome est la rupture de celle-ci avec la mise à nu de tous les éléments thrombogènes la constituant. Cela active la voie de la coagulation pouvant entraîner alors une **thrombose**²⁰ risquant d'obstruer le flux sanguin et de provoquer un angor instable, un infarctus du myocarde ou le décès du patient (6).

3) Évaluation du risque cardiovasculaire global

L'outil d'estimation du risque coronarien systémique (SCORE) (Figure 4) permet d'assister les cliniciens à **estimer le risque absolu à 10 ans** pour un patient âgé de plus de 40 ans, à priori sain, de présenter une maladie cardiovasculaire mortelle en fonction des facteurs de risque (âge, sexe, tabagisme, pression systolique, cholestérolémie totale).

Ce tableau est applicable aux patients sans MCV manifeste, diabète de type 1 ou 2, maladie rénale chronique, hypercholestérolémie familiale ou présentant des niveaux très élevés de facteurs de risque, car ceux-ci sont directement considérés à **haut risque cardiovasculaire**.

¹⁸ Endothélium : Fine couche de cellules tapissant la face interne de la paroi des vaisseaux.

¹⁹ Macrophage : Cellule ayant la propriété d'ingérer et de détruire des particules étrangères à l'organisme

²⁰ Thrombose : Phénomène pathologique consistant en la formation d'un caillot sanguin dans une artère ou une veine

Cet outil est utilisé également comme moyen de sensibilisation au risque cardiovasculaire du patient et comme outil d'adhésion aux traitements et aux différentes stratégies de réduction du risque grâce à l'établissement d'**objectifs individualisés** (6).

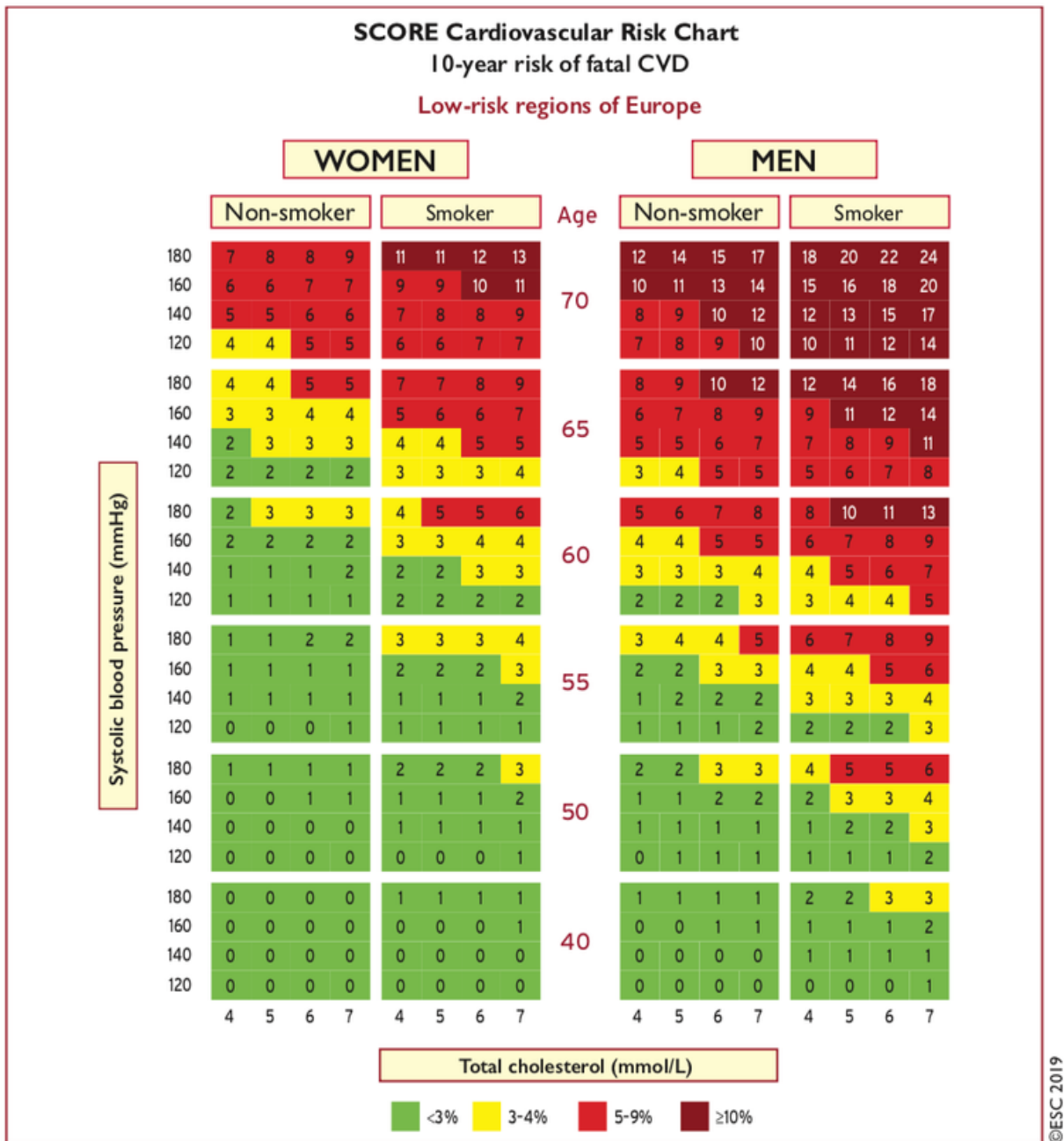


Figure 4 : Graphique SCORE utilisé dans les pays d'Europe à faible risque (dont France)
(6)

Comment utiliser l'outil SCORE ?

Pour estimer le risque de décès par une MCV sur 10 ans, il suffit de trouver la table correspondant au genre, au statut de tabagisme et à l'âge puis trouver la cellule se rapprochant le plus possible des valeurs de cholestérol total et de pression artérielle systolique. Les estimations de risque doivent être estimées à la hausse à mesure que la personne s'approche de la catégorie d'âge supérieure.

Si une personne suit un traitement depuis une durée assez longue, on peut estimer que le risque cardiovasculaire total sans traitement est environ supérieur d'un tiers du risque estimé avec le traitement.

L'évaluation de la **charge athéromateuse** sur l'échographie artérielle et la mesure au scanner du **score calcique** doivent être considérés comme des modificateurs de risque en plus de la cholestérolémie totale chez les individus asymptomatiques à risque faible ou modéré (6).

E. Prise en charge de l'hypercholestérolémie

1) Stratégies d'intervention basées sur les risques

Le niveau de risque cardiovasculaire estimé par l'outil SCORE permet de définir les **valeurs cibles de LDL-c** pour chaque patient (Figure 5) (6).

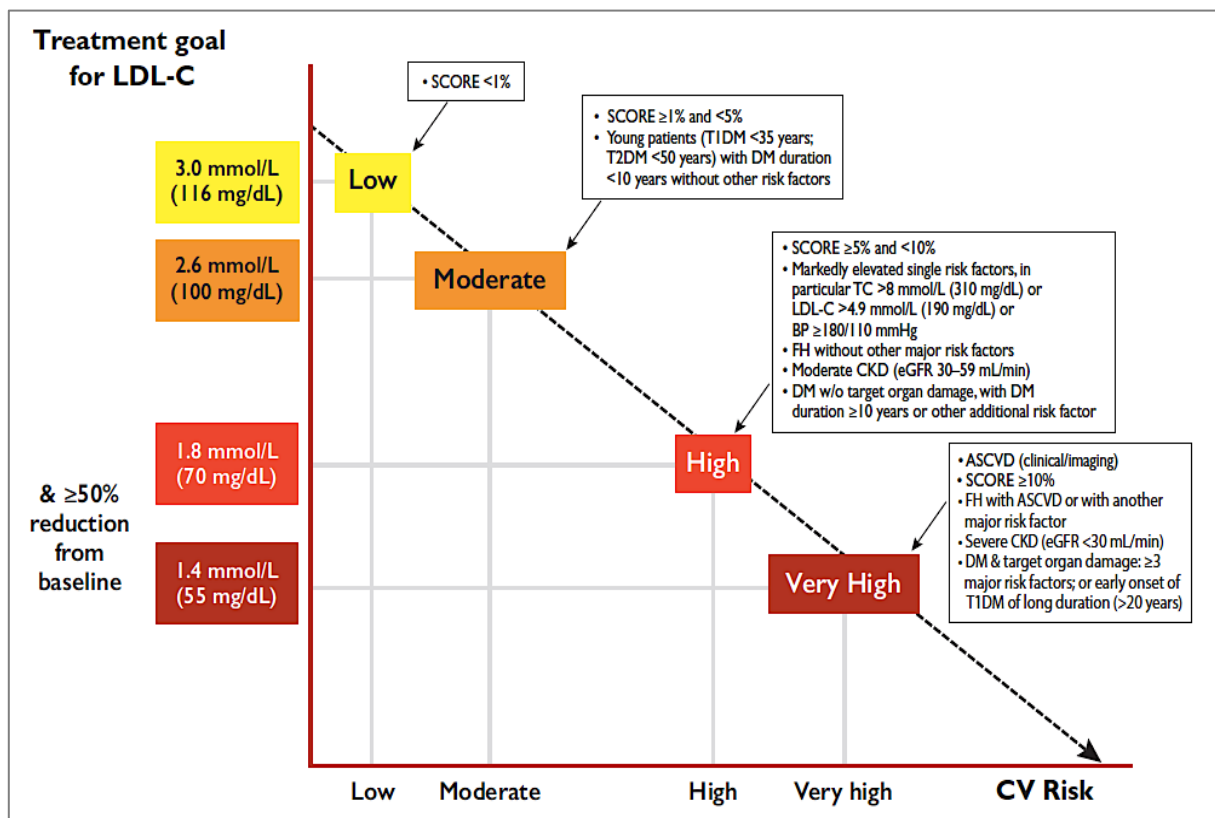


Figure 5 : Objectifs du traitement pour atteindre le LDL-c cible en fonction du risque cardiovasculaire (6)

A partir de ces objectifs biologiques, la Société Européenne de cardiologie recommande les stratégies à mettre en place pour atteindre ces LDL-c cible et permettre ainsi la diminution du risque cardiovasculaire (Figure 6).

Dans les cas où le LDL-c basal du patient est trop élevé et que le risque cardiovasculaire est important, un traitement médicamenteux est initié d'emblée en association aux règles hygiéno-diététiques. Cependant dans le reste des situations, les règles hygiéno-diététiques peuvent être mises en place seules (6).

Total CV risk (SCORE) %		Untreated LDL-C levels					
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥190 mg/dL)
Primary prevention	<1, low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	I/a/A	I/a/A
	≥1 to <5, or moderate risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/a/A	I/a/A	I/a/A	I/a/A
	≥5 to <10, or high-risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/a/A	I/a/A	I/a/A	I/A	I/A	I/A
Secondary prevention	≥10, or at very-high risk due to a risk condition (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/a/B	I/a/A	I/A	I/A	I/A	I/A
Secondary prevention	Very-high-risk	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/a/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

Figure 6 : Stratégies d'intervention en fonction du risque cardiovasculaire total et du taux de LDL-c (6)

Le code couleur de ce tableau correspond à :

- Rouge : mise en place des règles hygiéno-diététiques en association au traitement pharmacologique ;
- Jaune : mise en place des règles hygiéno-diététiques et considérer l'ajout d'un traitement pharmacologique si la cholestérolémie n'est pas contrôlée ;
- Vert : mise en place des règles hygiéno-diététiques seules.

2) Cibles et objectifs des règles hygiéno-diététiques pour la prévention des maladies cardiovasculaires

Table 3 : Cibles et objectifs des traitements de prévention cardiovasculaire
(6)

Tabagisme	Aucune exposition au tabac sous aucune forme (directe ou passive).
Régime alimentaire	Alimentation saine et pauvre en graisses saturées, avec un accent sur les produits à grains entiers, les fruits et légumes et le poisson.
Activité physique	Soit 3,5 à 7 heures d'activité physique de haute intensité par semaine ou soit 30 à 60 minutes par jour d'intensité modérée.
Poids corporel	- 20 < IMC < 25 ; - Tour de taille < 94 cm (homme) et < 80 cm (femme) ; - Perte de poids de 5 à 10% du poids corporel de base.
Tension artérielle	< 140 / 90 mmHg
LDL-c	Très haut risque en prévention primaire ou secondaire. Réduction du LDL-c de 50% et LDL-c cible < 0,55 g/L nécessitant : - Si pas de traitement actuel : traitement hypocholestérolémiant à haute intensité ; - Si traitement actuel : intensification du traitement hypocholestérolémiant. Haut risque. Réduction du LDL-c de 50% et LDL-c cible < 0,70 g/L ; Risque modéré. LDL-c cible < 1 g/L Risque faible. LDL-c cible < 1,16 g/L
Non-HDL-c	Les objectifs secondaires de non-HDL-C sont < 0,85, 1 et 1,30 g/L pour respectivement, les patients à risque très élevé, élevé et modéré.
ApoB	Les objectifs secondaires d'ApoB sont < 0,65, 0,80 et 1 g/L pour respectivement, les patients à risque très élevé, élevé et modéré.
Triglycérides	Pas d'objectif mais un taux de TG < 1,5 g/L indique un risque plus faible.
Diabète	HbA1c ≤ 7% (hémoglobine glyquée)

3) Recommandations

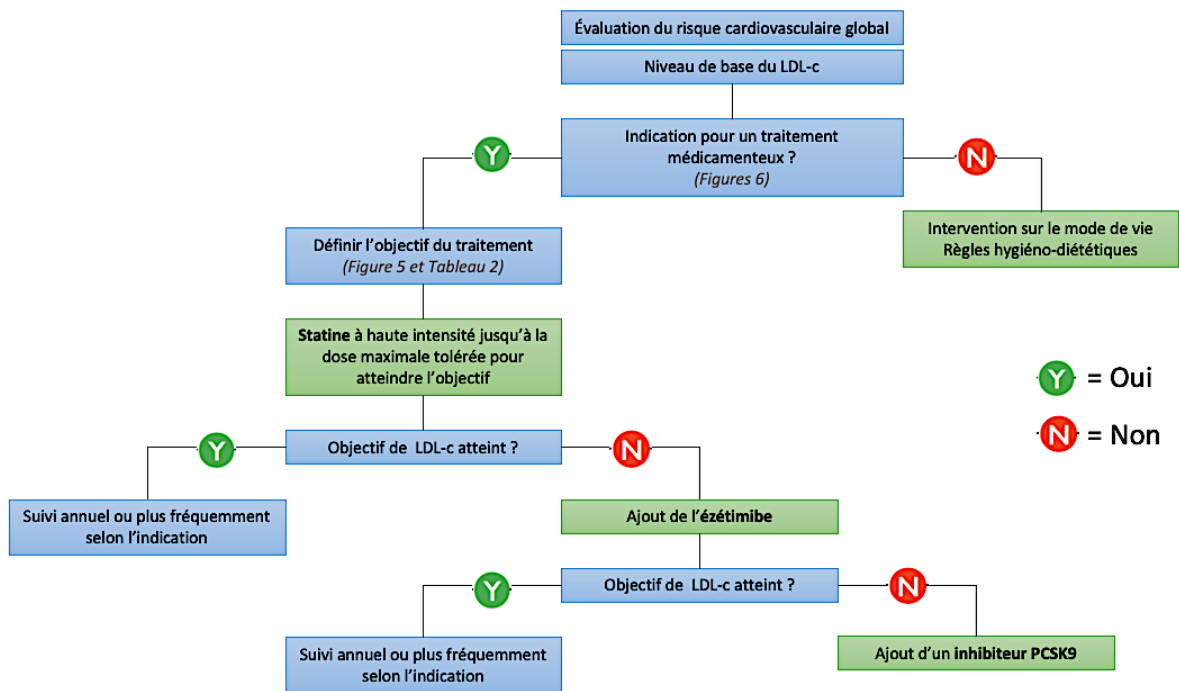


Figure 7 : Algorithme de traitement pour la réduction pharmacologique du LDL-c (6)

4) Règles hygiéno-diététiques

Une intervention sur le mode de vie par l'**éducation thérapeutique du patient** influence l'athérogenèse via l'effet des facteurs de risque tels que les lipides plasmatiques, la pression artérielle, l'inflammation ou la glycémie.

Ces règles, dont l'intensité doit être adaptée au risque cardiovasculaire total du patient, sont recommandées **systématiquement** à tous les patients dont le LDL-c cible n'est pas atteint, quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire (6). En prévention primaire, l'introduction d'un traitement hypolipémiant ne s'effectue habituellement que si le taux cible de LDL-c n'est pas atteint **au bout de trois mois de suivi des règles hygiéno-diététiques** (9).

L'objectif de ces mesures d'hygiène de vie est de contrôler les facteurs de risque cardiovasculaire et d'agir comme traitement préventif (9).

Cf Annexe 1 : Impact des RHD sur les concentrations plasmatiques de lipides et

Annexe 2 : Mécanismes incriminés dans les effets favorables de prévention cardiovasculaire par l'alimentation de type régime méditerranéen et de l'activité physique page 94.

a. Alimentation

La modification de l'ensemble de l'alimentation permet de faire bénéficier au patient des **bienfaits protecteurs de certains nutriments** comme les oméga 3 et 9, les fibres, les antioxydants, les minéraux, les vitamines et les oligoéléments (10).

Le régime idéal à atteindre est le **régime méditerranéen** qui est associé à une réduction de 40% du risque de maladie coronarienne et présente notamment une grande importance en matière de prévention primaire des événements coronariens chez une personne en bonne santé (11). En appliquant ce régime et en le salant peu, on peut ainsi diminuer les chiffres lipidiques et tensionnels et faire diminuer la mortalité totale cardiovasculaire (10).

Table 4 : Recommandations diététiques dans la prise en charge du profil lipidique
(6)(10)(12)

	A préférer	A consommer avec modération	A consommer occasionnellement et en quantité limitée
Céréales	Céréales complètes (blé, orge, avoine, seigle)	Pain raffiné, riz et pâtes, biscuits, farine raffinée	Pâtisseries, muffins, tartes, viennoiseries
Légumes	Légumes crus et cuits sans matières grasses, légumineuses (lentilles, haricots rouges et blancs, fèves, petits pois, pois chiches)	Pomme de terre	Légumes préparés dans du beurre ou de la crème
Fruits	Fruits frais ou surgelés	Fruits secs, confitures, fruits en conserve, sorbets, jus de fruits	
Sucreries et édulcorants	Édulcorants non caloriques	Sucrose, miel, chocolat, sucreries	Gâteaux, crèmes glacées, sodas
Viandes et poissons	Poissons maigres et gras, volaille sans la peau ni le jus de cuisson, viandes blanches (lapin ou veau)	Morceaux maigres de viande, agneau, bœuf, porc, veau, fruits de mer, œufs	Saucisses, charcuterie, abats
Produits laitiers	Lait écrémé et yaourts	Lait demi-écrémé, fromages faibles en matières grasses et autres produits laitiers	Autres fromages, crème, lait entier
Graisses de cuisson et vinaigrette	Huile d'olive et huile de colza	Huiles végétales non tropicales, vinaigre, moutarde, sauce salade, mayonnaise, ketchup	Margarines, huile de palme et de coco, beurre, graisses animales, acides gras <i>trans</i>
Graines et noix		Toutes non salées (sauf noix de coco)	Noix de coco
Alcool		Vin rouge	Autres alcools
Modes de cuisson	Griller, bouillir, fumer	Sauter, rôtir	Frire

- **Acides gras**

Acides gras saturés (AGS) : Ces acides gras présents dans les **graisses d'origine animale** (beurre, crème fraîche, fromage, saindoux ou lard) ou dans les **huiles végétales tropicales** comme l'huile de palme, ont tendance à augmenter les dépôts de cholestérol dans les artères et donc à augmenter le risque cardiovasculaire (13). En effet, les acides gras saturés **augmentent de façon importante les taux de LDL-c et légèrement ceux de HDL-c**. Il convient d'en limiter les apports à une dose inférieure à 10% du total de l'apport calorique quotidien (6).

Acides gras insaturés *cis* (AGMI et AGPI) : les AG mono-insaturés (oméga 9) et polyinsaturés (oméga 3 et oméga 6) protègent des maladies cardiovasculaires. On les retrouve dans les **poissons gras** (hareng, thon, saumon, sardine...) et dans les produits végétaux, notamment les **huiles végétales non tropicales**.

Les acides gras polyinsaturés constituent les acides gras essentiels, indispensables au métabolisme et provenant obligatoirement de l'alimentation car l'organisme est incapable de les synthétiser. On retrouve :

- **Oméga-3** : acide linoléique (ALA) dont dérive les acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA)
- **Oméga-6** : acide linoléique (LA) dont dérive l'acide arachidonique (13).

Ces graisses insaturées *cis* sont, lorsqu'elles remplacent les acides gras saturés ou les acides gras *trans* dans l'alimentation, responsables d'une **baisse du LDL-c** et d'une **augmentation du HDL-c** de manière d'autant plus importante s'il s'agit des polyinsaturés oméga-6. Les oméga-3 ont quant à eux un faible effet hypocholestérolémiant mais permettent surtout une **diminution des triglycérides à hauteur de 30%** (6). Cependant une dose élevée d'oméga-3 (> 3 grammes/jour) provoquerait une augmentation du LDL-c (14).

Acides gras *trans* : Ils résultent majoritairement d'une **production industrielle par hydrogénation** partielle des doubles liaisons *cis* afin d'allonger la durée de conservation des aliments et éviter qu'ils rancissent.

Cependant, ces acides gras *trans* sont néfastes pour la santé car ils **augmentent le LDL-c** tout comme les acides gras saturés mais **diminuent aussi le HDL-c**, augmentant alors le risque de maladies cardiovasculaires de façon bien plus importante que les acides gras saturés (6)(15).

Cet apport de graisses devraient représenter moins de 2% des graisses ingérées, mais celles-ci sont omniprésentes au sein des aliments industriels transformés de plus en plus consommés par les populations (pâtisseries, biscuits, soupes, pâtes à tarte, margarines, pâtes à tartiner, barres de céréales...) (13).

Cf Annexe 3 : Composition des huiles végétales en acides gras et Annexe 4 : Références nutritionnelles en acides gras pour l'adulte consommant 2000 kcal par jour page 95.

- **Fibres et glucides**

L'augmentation de la consommation de fibres alimentaires et notamment des **fibres solubles** (contenues dans les fruits et légumes, les céréales complètes notamment l'avoine) est recommandée pour la réduction de la cholestérolémie (16). Elles permettent de **diminuer significativement le cholestérol total et le LDL-c** sans affecter les taux de HDL-c.

Les fibres solubles agissent en diminuant la réabsorption des acides biliaires par le cycle entéro-hépatique, entraînant alors la conversion du cholestérol hépatique en acides biliaires. Finalement, cela entraîne une augmentation de l'absorption des LDL par le foie. Ainsi, la consommation de fibres solubles est inversement associée au risque de maladies cardiovasculaires (17).

Au contraire, les aliments à base de **glucides raffinés** (pains blancs, pâtes blanches, boissons sucrées, etc...) ayant un index glycémique élevé ne doivent pas être recommandés en substitut des acides gras saturés car ils contribuent aux taux élevés de triglycérides et aux taux faibles de HDL-c (6). Il existe en effet une association positive entre l'index glycémique et le risque de coronaropathie (10). Il est donc important d'éviter l'apparition d'un diabète de type 2 et de maintenir un taux d'hémoglobine glyquée, HbA1c < 7% (6).

- **Sel**

La consommation de sel étant liée à une élévation du risque de survenue d'un événement cardiovasculaire par augmentation des chiffres tensionnels, il est recommandé de limiter l'apport à 5 grammes/jour (10).

- **Alcool**

Une consommation modérée d'alcool est acceptable pour les patients à condition que leur triglycéridémie ne soit pas élevée car celui-ci est principalement responsable d'une **augmentation des triglycérides** (6). Cependant, le vin rouge, **riche en micronutriments et polyphénols** est bénéfique sur l'effet protecteur cardiovasculaire (IMC, tension artérielle, glycémie, triglycéridémie, fréquence cardiaque et taux de HDL-c) dans la population générale pour un apport compris entre 5 et 8 grammes d'alcool par jour (10).

b. Activité physique

L'effort d'endurance permet d'abaisser les chiffres tensionnels. Il est recommandé d'effectuer des **efforts aérobies d'endurance** (marche, jogging, vélo, natation, ski de fond), des **efforts de moyenne intensité** accessible à tous mais aussi de **forte intensité** pour ceux qui le peuvent après autorisation médicale.

Ainsi, il convient de conseiller à chaque patient une séance quotidienne d'activité physique d'intensité modérée d'au minimum 30 minutes. De courtes périodes d'efforts en résistance sont utiles pour conserver la souplesse et la force musculaire (10).

Une étude clinique randomisée et contrôlée réalisée sur des personnes en surpoids ou obèses et atteints de dyslipidémie légère à modérée a permis de révéler les effets bénéfiques de l'activité physique sur le risque de maladie cardiovasculaire. Ils ont pu démontrer que les efforts physiques de haute intensité (l'équivalent d'un jogging d'une trentaine de kilomètres par semaine), permettraient d'augmenter les niveaux d'HDL-c et de diminuer ceux de LDL-c de manière plus significative qu'un effort de plus faible intensité (jogging ou marche d'environ 11 kilomètres par semaine) (18).

c. Contrôle du poids

L'**adiposité abdominale** (tour de taille > 94 cm chez l'homme et > 80 cm chez la femme), le **surpoids** (IMC > 25) et l'**obésité** (IMC > 30) contribuent à la dyslipidémie (19).

Une perte de poids influence la cholestérolémie totale et la concentration en LDL-c. Une légère **augmentation de HDL-c** est observée pour chaque kilogramme perdu et chez un sujet obèse, chaque perte de 10 kilogrammes permet une **réduction d'environ 0,08 g/L de LDL-c**, d'autant plus si cette perte de poids est obtenue par un régime pauvre en graisses. La Société Européenne de Cardiologie recommande donc une diminution de 5 à 10% du poids corporel de base en diminuant les apports énergétiques de 300 à 500 kcal par jour pour améliorer les profils lipidiques et faire évoluer de manière favorable le risque cardiovasculaire (6).

d. Tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque cardiovasculaire majeur agissant par plusieurs mécanismes. Il engendre des troubles de la coagulation sanguine, une altération de la paroi artérielle et une modification du profil lipidique sanguin. En effet, les fumeurs présentent des taux plus importants en triglycérides, cholestérol total, LDL-c, VLDL-c et des taux plus faibles en HDL-c que les non-fumeurs. Cependant un arrêt du tabac ne permet pas de diminuer les taux de cholestérol total, LDL-c et triglycérides mais permet tout de même un **retour à la normale des concentrations en HDL-c**, d'autant plus important chez les femmes (20).

5) Compléments alimentaires et aliments fonctionnels

a. Les phytostérols et phytostanols

Les phytostérols (et leurs hydrogénats les phytostanols) sont contenus dans les huiles végétales, fruits et légumes, noix et graines. Certains aliments du commerce comme des huiles, yaourts ou margarines en sont enrichis dans le but de devenir des aliments fonctionnels, efficaces sur le bilan lipidique (19).

Les phytostérols agissent sur la cholestérolémie par **compétition au niveau de l'absorption intestinale**. Ils contribuent à hauteur de 10% sur la réduction de la cholestérolémie totale et du LDL-c pour une consommation journalière d'environ 2 grammes (21).

Cependant l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) précise que cet effet positif sur le LDL-c ne concerne que 70% des individus et que les non-répondeurs présentent un taux de synthèse de cholestérol plus élevé indiquant donc une corrélation inverse entre l'absorption et la synthèse du cholestérol. De plus, les effets de la phytostérolémie sur le risque CV n'ont pas été évalués (22).

Le rôle des phytostérols et phytostanols sur la prévention des MCV n'est pas démontré et l'ANSES recommande donc aux personnes soucieuses de leur cholestérolémie un suivi médical personnalisé (d'après l'avis du 25/06/2014 de l'ANSES disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/aliments-enrichis-en-phytost%C3%A9rols-un-b%C3%A9n%C3%A9fice-global-sur-la-pr%C3%A9vention-des-maladies>) .

b. La monacoline K ou levure de riz rouge

La levure de riz rouge contient de la monacoline K (commercialisée sous le nom de Lovastatine dans certains pays) et présente les mêmes caractéristiques pharmacologiques que les statines. Elle **inhibe l'HMG-CoA réductase** induisant ainsi une diminution de la production intrinsèque de cholestérol (6).

Cependant la nutrivigilance²¹ française de l'ANSES a recensé un nombre important de signalements d'**effets indésirables similaires à ceux des statines** (Cf partie Effets indésirables, contre-indications, interactions page 49), notamment des atteintes musculaires et hépatiques. La prise de complément alimentaire à base de levure de riz rouge peut donc être associée à un certain nombre de risques pour la santé. Il est nécessaire de recommander au patient l'accompagnement par un professionnel de santé pour assurer un suivi médical

²¹ Nutrivigilance : Dispositif permettant de surveiller la sécurité des compléments alimentaires, d'aliments ou de boissons enrichis en substance à but nutritionnel ou physiologique

(bilan hépatique préalable et surveillance de la toxicité hépatique et musculaire) et la délivrance des informations concernant les précautions d'emploi, les contre-indications et les interactions.

L'ANSES a précisé que les patients étant déjà traités par statines, ayant des contre-indications à l'utilisation des statines ou ayant dû interrompre leur traitement par statines pour cause d'apparition d'effets indésirables ne doivent pas consommer de compléments alimentaires à base de monacoline K (d'après l'avis du 01/12/2017 de l'ANSES disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-%C3%A0-base-de-levure-de-riz-rouge-0>).

c. Les protéines de soja

La consommation de protéines végétales et notamment de protéines de soja en remplacement des protéines animales peuvent **réduire le LDL-c** chez les humains présentant une hypercholestérolémie (23).

6) Médicaments hypolipémiant

Le traitement médicamenteux hypolipémiant est mis en place selon le niveau de risque cardiovasculaire du patient et selon son taux basal de LDL-c afin d'atteindre le LDL-c cible (Cf Figure 5 page 26 et Figure 6 page 27) (6).

Il existe plusieurs classes de médicaments hypolipémiants fonctionnant par des mécanismes différents et dans des lieux d'action différents. Certains sont plus efficaces dans la diminution des triglycérides comme les fibrates par exemple et d'autres dans la diminution du cholestérol. Ils peuvent pour certains être associés entre eux, en suivant les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (Cf Figure 7 page 27). Ces familles sont représentées dans la Table 5 ci-après.

Table 5 : Traitements médicamenteux des dyslipidémies
(6)(7)(24)

Structure	Mécanisme d' action	Conséquences	Indications	Molécules sur le marché français
Statines	Inhibiteur de l' HMG-CoA réductase entraînant la diminution de la synthèse endogène du cholestérol et l' augmentation de l' expression des LDL récepteurs.	Diminution du LDL-c, des TG et du CT et élévation du HDL-c → Action hypoC = 30 à 50% → Action hypoTG = 15% → Action hyperHDL-c ≤ 10%	Hypercholestérolémie pure ou mixte en 1 ^{ère} intention Prévention primaire ou secondaire des accidents vasculaires et de l' infarctus du myocarde	Dérivés d' héli-synthèse : - Pravastatine (Elisor ®, Vasten ®) - Simvastatine (Zocor ®) Dérivés synthétiques : - Fluvastatine (Lescor ®) - Atorvastatine (Tahor ®) - Rosuvastatine (Crestor ®)
Fibrates	Agoniste PPAR α (active la β -oxydation hépatique des acides gras) et activation de la LPL entraînant la diminution de la production des VLDL et augmente la synthèse de l' ApoA1.	Diminution des VLDL (et donc des TG) et élévation du HDL-c → Action hypoC = 10% → Action hypoTG = 30%	Hypertriglycéridémie pure Hypercholestérolémie pure ou mixte en 2 ^{ème} intention	Gemfibrozil (Lipur ®) Fénofibrate (Lipanthyl ®) Bézaafibrate (Befizal ®) Ciprofibrate (Liponor ®)
Résine chélatrice d' acides biliaires	Résine non résorbée à action intestinale échangeuse d' ions Cl ⁻ contre une molécule d' acide biliaire entraînant un court-circuit du cycle entéro-hépatique et l' activation de la 7 α -hydroxylase responsable de la transformation du cholestérol en acides biliaires.	Diminution du LDL-c et du CT (mais élévation modérée des TG) → Action hypoC = 15-25%	Hypercholestérolémie familiale	Colestyramine (Questran ®)
Inhibiteur d' absorption du cholestérol	Diminution de la captation des micelles du tube digestif par inhibition du transporteur intestinal NPC1-L1 responsable de l' absorption du cholestérol alimentaire.	Diminution du LDL-c et élévation du HDL-c → Action hypoC = 20%	Hypercholestérolémie familiale seul ou associé à une statine	Ezétimibe (Ezetrol ®) + Simvastatine (Inegy ®) + Atorvastatine (Liptruzet ®) + Rosuvastatine (Liporosa ®, Suvreza ®, Twycor ®)
Anticorps monoclonaux	Empêche la liaison de la Protéine Convertase Subtilisine / Kexine type 9 (PCSK9) aux LDL-R évitant ainsi leur dégradation.	Diminution du LDL-c et des Lp(a) (6)	Hypercholestérolémie familiale (pour le Repatha®) Hypercholestérolémie pure ou mixte en 2 ^{ème} intention seul ou en association.	Alirocumab (Praluent ®) Evolocumab (Repatha ®) (Prescription sur ordonnance d' exception, prise en charge soumise à une demande d' entente préalable)
Inhibiteur de la protéine de transfert des TG (PMT)	Diminution de la sécrétion de lipoprotéines et des concentrations circulantes de lipides transportés par les lipoprotéines.	Diminution du CT et des TG	Hypercholestérolémie familiale en 2 ^{ème} intention et association avec d' autres hypolipémiants.	Lomitapide (Lojuxta ®)

Partie II : Les statines

A. Épidémiologie

1) Situation mondiale

Dans les années 2000, plus de 220 millions de patients consomment des statines, les plaçant en première position dans le classement mondial des molécules les plus prescrites (25).

Aux États-Unis en 2012, 27,9% des américains âgés de plus de 40 ans sont traités par un hypocholestérolémiant, dont près de 93% d'entre eux consomment une statine seule ou en association. Entre 2003 et 2012, la consommation de statines en monothérapie aux États-Unis a augmenté de 6,9 points (26).

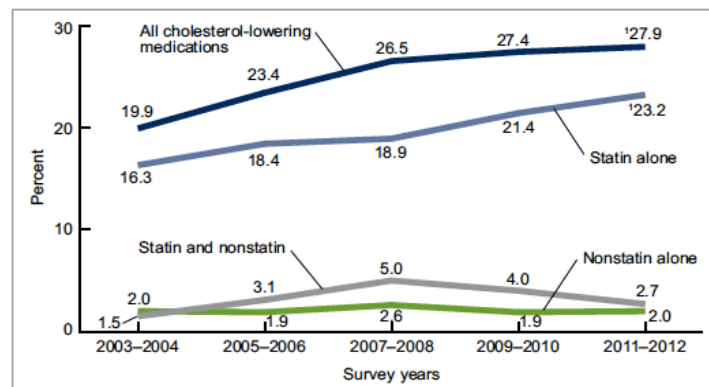


Figure 8 : Pourcentages d'adultes âgés de 40 ans et plus ayant déclaré utiliser un hypocholestérolémiant aux États-Unis entre 2003 et 2012.
(26)

En 2008, l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) a réalisé une étude sur 8 pays, afin d'estimer à l'échelle mondiale les proportions de la population (âgée de 40 à 79 ans) avec :

- Un diagnostic de cholestérolémie totale élevée ($> 6,2$ mmol/L ou $> 2,4$ g/L) ;
- Un traitement hypocholestérolémiant (par des statines et non-statines) ou non ;
- Une cholestérolémie contrôlée ou non.

La proportion de patient traités et contrôlés variait de 4% en Allemagne (en 1998) à 58% au Mexique (en 2006). Par ailleurs, la Thaïlande représentait l'un des pays dont l'hypercholestérolémie était la moins diagnostiquée (78% en 2004) et le Japon celui avec la proportion de personnes diagnostiquées non traitées la plus importante (53% en 2000) (27).

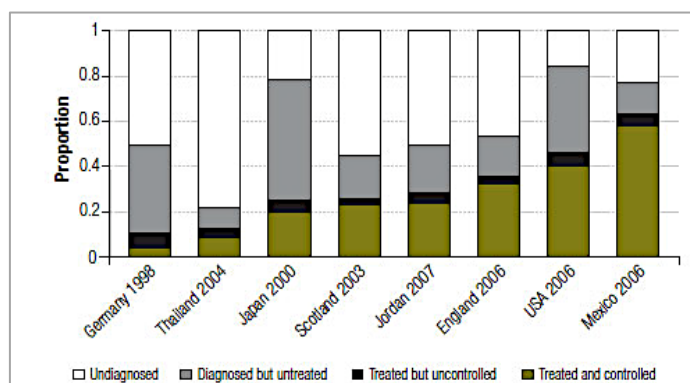


Figure 9 : Diagnostic, traitement et contrôle des taux élevés de cholestérol chez la population âgée de 40 à 79 ans dans huit pays à différents niveaux de revenu de 1998 à 2007 (27)

2) Situation en France

En France, les statines représentent l'un des médicaments les plus prescrits avec en 2013 près de 6,4 millions de patients français traités et plus d'1 million de nouveaux patients chaque année (28). Cette classe pharmacologique est également l'une des plus substituée²² en France (98,1% en 2018, dépassant l'objectif fixé à hauteur de 94% par la ROSP de 2016) (29) et l'Atorvastatine a été le médicament le plus substitué en 2020 (à hauteur de 97%) (30).

L'étude Esteban de 2015 décrite dans la Partie I page 16 a mis en avant la proportion de la population traitée par hypolipémiant en 2015. Cette proportion est de 8,8% dont près de 83% d'entre eux sont traités par une statine, soit 7,3% de la population totale française. En revanche, la comparaison entre l'étude ENNS de 2006 et l'étude Esteban de 2015 a révélé une diminution de 29,6% de la proportion de personnes traitées par un hypolipémiant tout sexe confondu. Ce pourcentage s'élève jusqu'à près de 38% chez les femmes (3).

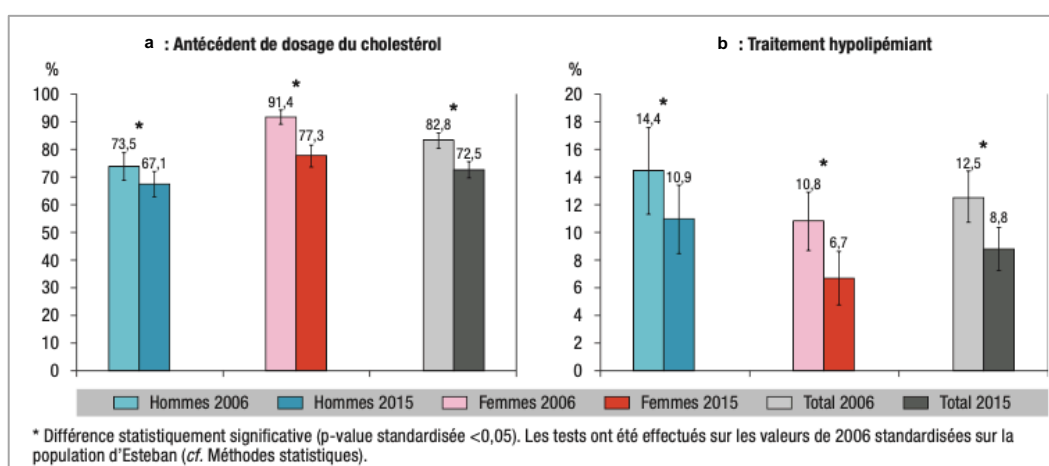


Figure 10 : Évolutions entre les études ENNS-2006 et Esteban-2015 en France
Proportions d'adultes de 18 à 74 ans en fonction de leur sexe ayant : a/ un antécédent de dosage du cholestérol et b/ un traitement hypolipémiants (3)

²² Substitution : Remplacement d'un médicament original par son générique.

Tandis que la proportion d'adultes en France ayant un LDL-c élevé suit une tendance à l'augmentation, la prescription des hypolipémiants a diminué et le dépistage des hypercholestérolémies recule alors que celui-ci devrait être systématique dans certaines situations (Cf Diagnostic de l'hypercholestérolémie page 21).

Cette chute du nombre de patients traités par statine en France pourrait s'expliquer par la polémique très médiatisée de 2013 visant à controverser l'utilisation des statines. Les résultats d'une étude française de 2013 sur 142 patients, a effectivement dévoilé que suite à cette polémique, 24,3% des patients en prévention primaire avaient pour intention d'arrêter leur traitement par statine contre 8,6% en prévention secondaire (31).

B. Description de la classe pharmacologique

1) Historique des statines

Dans les années 1960, une nouvelle cible thérapeutique a été imaginée afin de réduire le cholestérol et notamment le LDL-c dans le but d'apporter un bénéfice cardiovasculaire. Cette molécule était une enzyme impliquée dans le métabolisme du cholestérol. En améliorant les connaissances sur ce métabolisme, les chercheurs ont pu mettre en évidence l'existence d'une régulation entre l'absorption intestinale et la synthèse *de novo* hépatique du cholestérol via l'HMG-CoA réductase.

C'est dans ce contexte qu'en 1971 les chercheurs japonais Akira Endo et Masao Kuroda ont recherché les inhibiteurs de cette enzyme, dans le but tout d'abord de produire de nouveaux antibiotiques (en inhibant la synthèse de la couche de stérols constituant la membrane des bactéries). Un composé actif a finalement pu être isolé en 1973 à partir de souches mycosiques de *Pythium ultimum*. Après extraction et séparation chromatographique, les chercheurs ont obtenu des cristaux de **compactine**, nommée **Mévastatine**, il s'agissait de la première statine isolée. Les essais cliniques de cette molécule ont montré de très bons résultats, mais une étude de toxicité à long terme sur le chien a permis de la juger **trop toxique** pour être administrée aux humains.

En 1976, les laboratoires japonais Sankyo et allemand Merck & Co ont découvert et isolé un second inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, la **Lovastatine** également nommée **Monacoline K**. Cette molécule a été extraite d'une fermentation d'*Aspergillus terreus* par ces deux laboratoires et parallèlement à partir de *Monascus ruber* par Akira Endo. Les essais cliniques ont démarré chez des volontaires sains en 1980 (32).

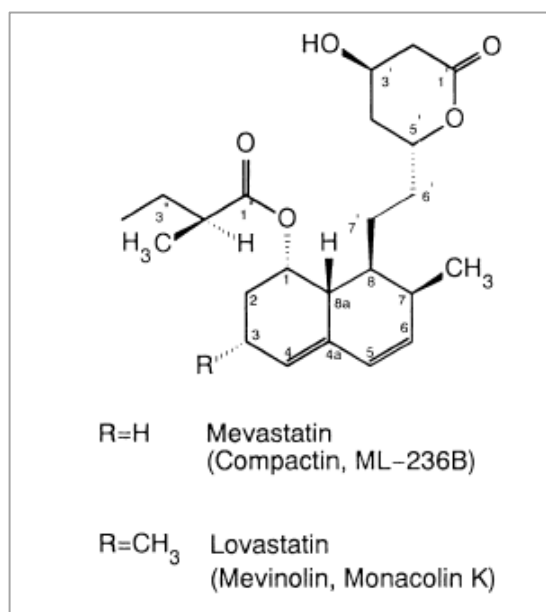


Figure 11 : Structures de la Mévastatine et de la Lovastatine (33)

A partir de 1982 le développement clinique de la Lovastatine a repris après un arrêt pour cause de risque carcinogène et de cataracte, et c'est en 1987 que cette molécule a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA). Elle a été mise en commercialisation aux États-Unis initialement pour traiter des formes sévères d'hypercholestérolémie familiale.

Dans le but d'obtenir des produits plus efficaces, les chercheurs ont modifié les statines naturelles en créant des dérivés semi-synthétiques : la **Simvastatine** à partir de la Lovastatine par ajout d'un groupement méthyl sur une chaîne latérale ester. Puis par hydroxylation de la Mévastatine grâce à *Streptomyces carbophilus*, la **Pravastatine** a été découverte (32).

Les dérivés synthétiques ont ensuite été développés, tout d'abord la **Fluvastatine**, un racémique, commercialisé sous la forme d'un mélange de stéréoisomères 3R/5S et 3S/5R (32)(34). Puis les énantiomères actifs purs sont apparus : l'**Atorvastatine**, la **Cérivastatine**, la **Rosuvastatine** et la **Pitavastatine**.

Aujourd'hui, la synthèse stéréospécifique des statines s'effectue en deux étapes : un premier centre de chiralité est déjà présent dans le composé de départ tandis qu'un deuxième est rajouté dans les premières étapes de la synthèse chimique. La stéréochimie de ce premier centre de chiralité est alors maintenue grâce à un groupement protecteur (R1) introduit par une O-alkylation²³. L'étape de séparation stéréosélective des deux énantiomères permet également de garder le diastéréoisomère préférentiel 3R, 5S (35) (Figure 12).

²³ O-alkylation : Transfert d'un alkyle sur une molécule d'oxygène.

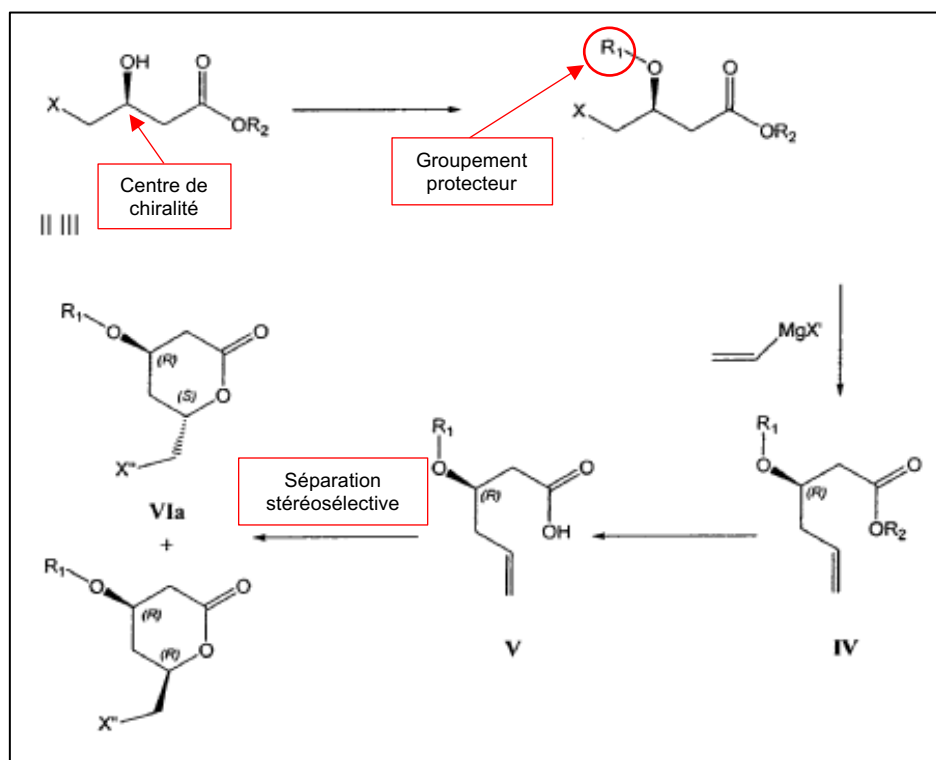


Figure 12 : Premières étapes de la voie de synthèse stéréosélective de la Rosuvastatine Avec R₁, le groupement protecteur et X un groupement halogéné, alkyle ou arylsulfonyl (35)

De nombreux essais ont montré le bénéfice des statines sur les événements cardiovasculaires athéromateux, proportionnellement lié à la réduction du LDL-c. Cette classe pharmacologique est devenue alors incontournable pour les patients à haut risque cardiovasculaire avec cependant une certaine variabilité de réponse selon les patients et leur patrimoine génétique. Le premier échec des statines fut celui de la **Cérivastatine** dont le rapport bénéfice/risque était très étroit mais qui a tout de même été utilisée par le laboratoire Bayer au-delà des doses maximales recommandées. Celle-ci a également été administrée aux États-Unis en association avec le Gemfibrozil, un fibraté. Ces deux situations ont induit l'apparition de **rhabdomyolyses**²⁴, dont un certain nombre a été mortel. Elle a donc été retirée du marché en 2001, seulement 3 ans après le début de sa commercialisation.

Récemment, les statines ont été très décriées en France tout comme le rôle du cholestérol dans le mécanisme de l'athérosclérose. Les médias ont diffusé une image péjorative de cette classe médicamenteuse (25) au point qu'un nombre important de patients, même à très haut risque, ont interrompu leur traitement hypocholestérolémiant par peur des effets secondaires (32).

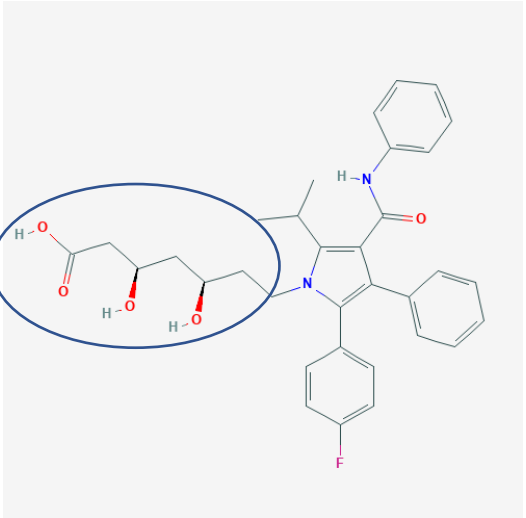
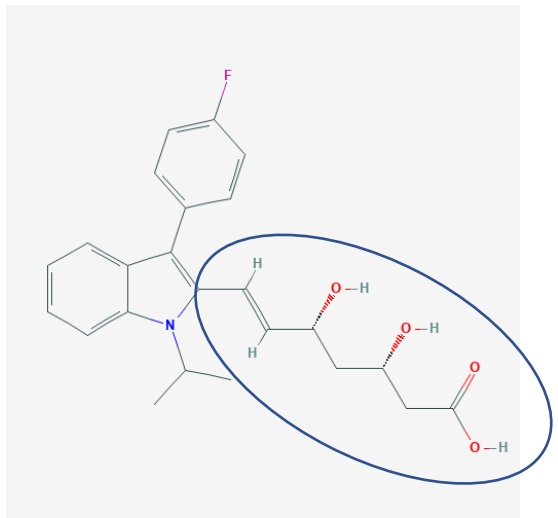
²⁴ Rhabdomyolyse : Destruction des cellules musculaires.

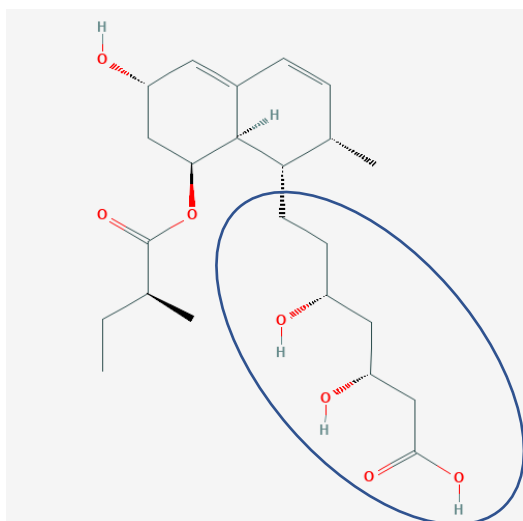
Le doute se pose alors sur l'intérêt des statines **en prévention primaire** chez une personne à **faible risque cardiovasculaire**, particulièrement depuis la conclusion de la Cochrane Library en 2011 incitant les prescripteurs à prendre des précautions lors de la prescription de statines dans cette indication (36).

2) Différentes molécules sur le marché français

Les statines sont le **traitement de première intention** dans les hypercholestérolémies pures ou mixtes (6). Il en existe actuellement cinq sur le marché Français.

Table 6 : Structure chimique des statines
Molécules issues de PubChem, disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

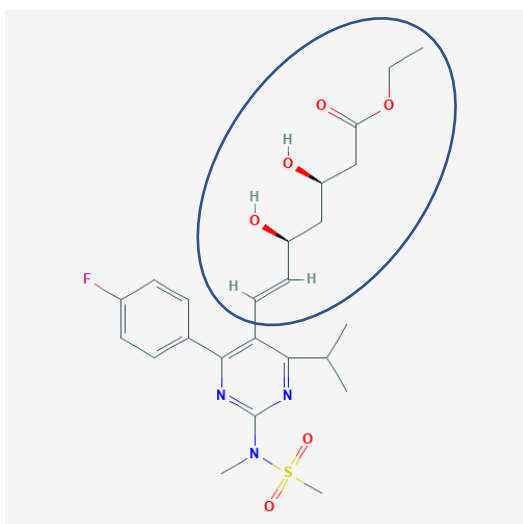
Structure chimique	DCI et caractéristiques
	ATORVASTATINE Tahor ® (10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg) Formule moléculaire : $C_{33}H_{25}FN_2O_5$
	FLUVASTATINE Lescol ® (20 mg, 40mg, 80 mg LP) Formule moléculaire : $C_{24}H_{26}FNO_4$



PRAVASTATINE

Elisor ® / Vasten ® (10 mg, 20 mg, 40 mg)

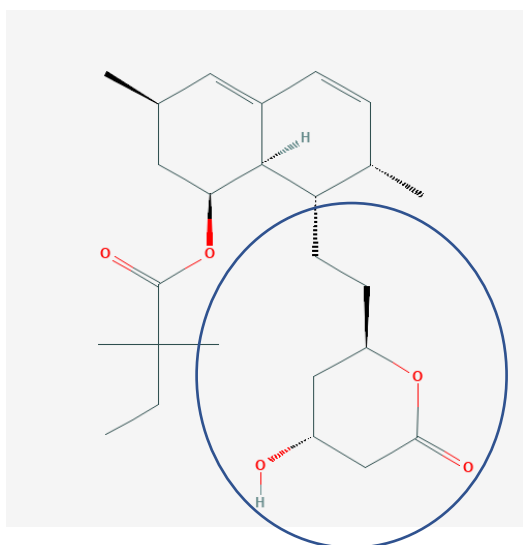
Formule moléculaire : $C_{23}H_{36}O_7$



ROSUVASTATINE

Crestor ® (5 mg, 10 mg, 20 mg)

Formule moléculaire : $C_{24}H_{32}FN_3O_6S$



SIMVASTATINE

Zocor ® (10 mg, 20 mg, 40 mg)

Formule moléculaire : $C_{25}H_{38}O_5$

La Simvastatine subit une métabolisation permettant de rendre la molécule bioactive par hydrolyse du cycle lactone.

3) Relation structure-activité

Les statines agissent par **inhibition compétitive** de l'HMG-CoA réductase, c'est-à-dire par occupation partielle du site de liaison de l'HMG-CoA, bloquant alors de manière directe l'accès de ce substrat au site actif de l'enzyme impliquée dans le métabolisme du cholestérol (37).

Pour pouvoir être reconnu par l'enzyme, le médicament doit alors présenter une analogie de structure avec le substrat naturel, ce que l'on appelle le **pharmacophore**. Dans le cas des statines, le pharmacophore est un acide 3,5-hydroxyheptanoïque attaché à un noyau aromatique présentant différents substituants.

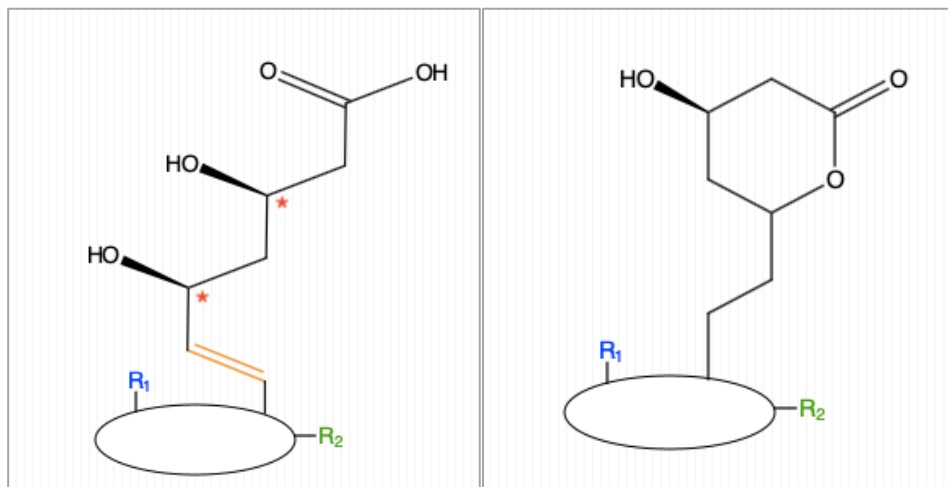


Figure 13 : Structure commune aux statines sous forme ouverte ou fermée

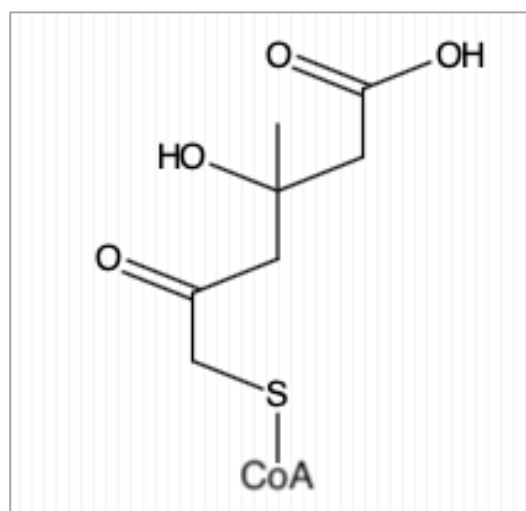


Figure 14 : Structure de l'HMG-CoA, substrat naturel de l'HMG-CoA réductase

Table 7 : Relation structure-activité des statines
(38)

Cycle lactonique	Retrouvé sous forme ouverte (hydroxyacide) ou fermée (lactone), ce cycle permet la reconnaissance par l'enzyme HMG-CoA réductase . Seule la forme ouverte permet cette reconnaissance, car est similaire au HMG-CoA, le substrat naturel de l'enzyme. La forme fermée (Simvastatine) est alors une prodrogue ²⁵ . La forme ouverte permet également la formation de sels (COO ⁻ Na ⁺).
Chaîne carbonée	Cette chaîne de 2 carbones (éthyle ou éthylène) relie le cycle lactonique à l'hétérocycle lipophile.
Double liaison	La double liaison Δ C6-C7 permet de maintenir la bonne orientation de la chaîne hydroxyacide (Fluvastatine et Rosuvastatine). Le diastéréoisomère se présente sous la conformation (E) ou trans (35).
	Ce groupement correspond à un hétérocycle lipophile . Sur cette plateforme se fixent les groupements R1 et R2. L'ensemble permet de mimer le coenzyme A et de produire l'action inhibitrice . - <u>Dérivés hémi-synthétiques</u> (Pravastatine, Simvastatine) : cycle hexa-hydroxy-naphtalène riche en carbones asymétriques. - <u>Dérivés synthétiques</u> : cycle pyrrole (Atorvastatine), cycle indole (Fluvastatine), cycle pyrimidine (Rosuvastatine).
R1	Groupement carboné encombrant (méthyle ou isopropyle) en ortho de la chaîne carbonée sur l'hétérocycle. Il permet de limiter la rotation de la chaîne carbonée et de l'hydroxyacide.
R2	Groupement polaire : - <u>Dérivés hémi-synthétiques</u> : ester - <u>Dérivés synthétiques</u> : para-fluoro-phényle
C*	Les 2 carbones asymétriques en C3 et C5 sont indispensables car le récepteur de l'HMG-CoA réductase est stéréosélectif et donc une seule configuration est active. Les statines doivent présenter une stéréochimie 3R, 5S (35).

²⁵ Prodrogue : Substance qui, sous sa forme native, ne produit pas d'effet pharmacologique et qui ne le fera qu'après transformation endogène

C. Mode d'action

1) Pharmacocinétique

Table 8 : Propriétés pharmacocinétiques des statines
(39)

Paramètres	Atorvastatine	Fluvastatine (LI ou LP)	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Prodrogue	Non	Non	Non	Non	Oui
Biodisponibilité absolue (%)	12	19-29	18	20	5
Liaison protéique (%)	80 - 90	≥ 99	43 - 55	88	94 - 98
Lipo/hydrophilie	Lipophile	Lipophile	Hydrophile	Hydrophile	Lipophile
T _{max} (h)	2 - 3	0,5 - 1	0,9 - 1,6	3	1,3 - 2,4
C _{max} (ng/mL)	27 - 66	448	45 - 55	37	10 - 34
Demi-vie (h)	15 - 30	0,5 - 2,3	1,3 - 2,8	20	2 - 3
CYP ²⁶ 450	3A4	2C9	-	2C9	3A4
Métabolites actifs	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Élimination	Rénale (2%) Fèces (70%)	Rénale (6%) Fèces (90%)	Rénale (20%) Fèces (71%)	Rénale (10%) Fèces (90%)	Rénale (13%) Fèces (58%)

2) Pharmacodynamie

L'inhibition de la biosynthèse du cholestérol par inhibition compétitive de la **HMG-CoA réductase** (Cf Figure 3 page 18) au sein des hépatocytes diminue le taux de cholestérol intracellulaire, provoquant une **diminution de la synthèse des LDL** via les VLDL, précurseurs des LDL. Cette diminution du taux de cholestérol hépatique **stimule la synthèse des LDL-R** via le **facteur de transcription SREBP** augmentant ainsi la captation des lipoprotéines contenant l'Apo B (VLDL, IDL et LDL) du compartiment plasmatique vers les hépatocytes .

²⁶ Cytochrome (CYP) : Protéine jouant le rôle de transporteur d'électrons dans des complexes enzymatiques d'oxydoréduction et intervenant dans le métabolisme des médicaments

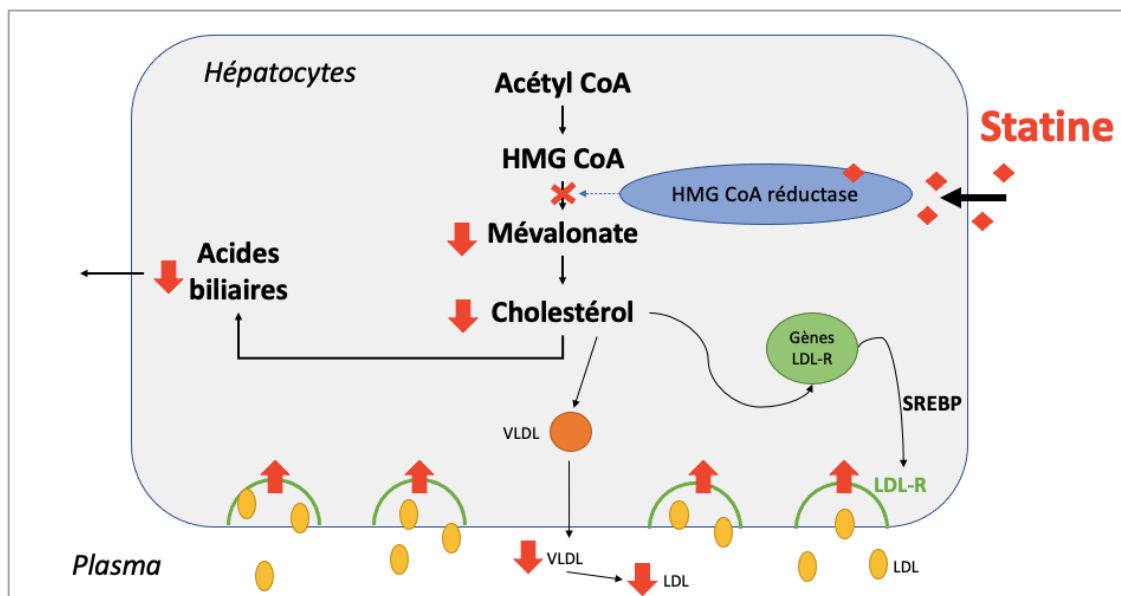


Figure 15 : Mécanisme d'action intrahépatique des statines

Les statines abaissent les valeurs des paramètres lipidiques du cholestérol total, des LDL-c, des VLDL-c, et donc des triglycérides et augmentent celles des HDL-c et de l'apoprotéine A. L'effet hypolipémiant maximum des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase est **atteint au bout de 4 semaines de traitement** (40).

En plus de l'effet dominant sur la réduction du LDL-c, un grand nombre d'autres effets potentiellement importants des statines ont été suggérés par leur action sur l'ensemble des cellules de l'organisme. On les appelle les **effets pléiotropes** des statines (6). Cette activité est due à une réduction de la production des molécules isoprénylées (farnésyl, géranyl, géranylgéranyl) par l'inhibition de l'activité de l'HMG-CoA réductase. Ces molécules jouent un rôle dans certaines voies de signalisation intracellulaires induisant des variations de transcription des gènes et agissant ainsi sur le fonctionnement de certaines cellules.

Ainsi, les statines interviennent pour :

- Augmenter la synthèse du monoxyde d'azote et diminuer celle de l'endothéline permettant d'améliorer la vasodilatation artérielle ;
- Diminuer l'inflammation et les phénomènes oxydants entraînant des effets délétères sur la paroi des artères ;
- Inhiber la prolifération des cellules musculaires lisses de la média des artères, ainsi que celles des cellules tumorales ;
- Diminuer la production du facteur tissulaire et limiter l'activation de la voie exogène de la coagulation ;
- Diminuer les rejets de greffons cardiaques et rénaux en modulant l'immunité (41).

3) Indications et posologies

Table 9 : Indications des traitements par statines
(40)

	Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Hypercholestérolémies pures ou mixtes	✗ (10 à 80 mg/jour)	✗ (20 à 80 mg/jour)	✗ (10 à 40 mg)	✗ (5 à 20 mg/jour)	✗ (5 à 40 mg/jour)
Hypercholestérolémies familiales homozygotes	✗ En complément d' autres TTT hypolipémiants (ex LDL-apharèse ²⁷) (10 à 80 mg/jour)			✗ (5 à 20 mg/jour, voire 2 x 20 mg/jour si hypercholestérolémie sévère avec risque CV élevé sur avis d' un spécialiste)	✗ (40 à 80 mg/jour si hypercholestérolémie sévère avec risque CV élevé)
Prévention cardiovasculaire primaire	✗ (10 à 80 mg/jour)		✗ (40 mg/jour)	✗ (20 mg/jour)	
Prévention cardiovasculaire secondaire		✗ Post-intervention coronarienne percutanée (80 mg/jour)	✗ (40 mg/jour)		✗ Pathologie CV athéroscléreuse avérée ou diabète (20 à 40 mg/jour)
Autres	Enfants ≥ 10 ans	Enfants ≥ 9 ans	Post-transplantation chez les patients sous immunosuppresseurs (20 à 40 mg/jour) Enfants ≥ 8 ans	Enfants ≥ 6 ans	Enfants ≥ 10 ans

²⁷ LDL-apharèse : Épuration sanguine des lipoprotéines de basse densité.

4) Effets indésirables, contre-indications, interactions

a. Effets indésirables

Bien que les statines soient globalement bien tolérées, certains effets indésirables doivent être considérés lorsque ces médicaments sont prescrits, notamment à **haute dose** (39) :

- **Effets musculaires** : myalgies, arthralgies²⁸, douleurs des extrémités, spasmes musculaires sont des effets apparaissant fréquemment. Ils sont régulièrement accompagnés d'une augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase²⁹ (CPK). La **rhabdomyolyse** est la forme de myopathie la plus grave mais aussi la plus rare induite par les statines. Elle se caractérise par une douleur musculaire sévère, une nécrose des muscles et une myoglobulinurie ;
- **Effets hépatiques** : une anomalie des tests de la fonction hépatique avec une augmentation des transaminases³⁰ (ALAT et ASAT) peut accompagner la prise des statines. De rares cas d'hépatites ont pu être observées ;
- **Effets métaboliques** : Les statines peuvent provoquer des hyperglycémies entraînant un risque de développement de diabète de type II chez les personnes prédisposées ;
- **Effets rénaux** : une augmentation de la fréquence des protéinuries a été rapportée pour toutes les statines et plus particulièrement avec la Rosuvastatine à haute dose (6).

D'autres effets indésirables moins sévères mais tout de même présents ont été déclarés comme des **troubles gastro-intestinaux** (nausées et vomissements, douleurs abdominales, constipation ou diarrhée), des **troubles du système nerveux** (céphalées³¹, troubles de la vision, vertiges), des **affections psychiatriques** (insomnies, cauchemars, fatigue, dépression) ainsi que des **affections cutanées** (prurit, rash, urticaire, alopecie) (40).

Une **prise alternée** des statines (un jour sur deux), pourrait permettre de réduire l'impact de ces effets indésirables tout en gardant l'efficacité de la molécule (42). Ceci est notamment réalisable avec l'Atorvastatine et la Rosuvastatine qui possèdent des demies-vies longues (Cf Table 8 page 46).

²⁸ Myalgies / arthralgies : Douleurs musculaires / articulaires.

²⁹ CPK : Enzyme retrouvée dans les muscles intervenant dans la mise en réserve de l'énergie.

³⁰ Transaminases : Enzymes hépatiques catalysant le transfert d'une amine entre deux carbones.

³¹ Céphalées : Douleurs crânienne.

b. Contre-indications

Outre l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients entrant dans la composition du médicament, les statines sont contre-indiquées dans plusieurs situations (7)(24)(40) :

- Affection hépatique évolutive ou patient ayant des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases 3 fois supérieures à la limite supérieure normale (LSN) ;
- Insuffisance rénale sévère ;
- Myopathie³² ;
- Femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable ;
- Administration concomitante avec d'autres médicaments (Cf « Interactions » page 50) ;
- Enfants d'âge inférieur à la limite réglementaire (Cf « Indications et posologies » page 48).

c. Interactions

Il existe un nombre important d'interactions médicamenteuses avec les statines pouvant augmenter les risques d'apparition d'effets indésirables. Les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques, notamment du **cytochrome 3A4** avec l'**Atorvastatine** et la **Simvastatine**, sont particulièrement impliqués dans ces interactions (Cf Table 8 page 46).

Des adaptations posologiques doivent être envisagées pour pouvoir associer les statines avec ces molécules au risque d'augmenter la probabilité de survenue de myopathies et de rhabdomyolyses. (6).

Table 10 : Médicaments susceptibles d'interagir avec l'Atorvastatine et la Simvastatine
(6)

Agents anti-infectieux	Inhibiteurs calciques	Autres
Itraconazole	Vérapamil	Ciclosporine
Kétoconazole	Diltiazem	Danazol
Posaconazole	Amlodipine	Amiodarone
Érythromycine		Ranolazine
Clarithromycine		Jus de pamplemousse
Télithromycine		Nedazodone
Inhibiteurs de la protéase du VIH		Gemfibrozil

L'utilisation des statines avec **d'autres hypolipémiants** susceptibles d'entraîner des myopathies tels que les fibrates, la niacine ou l'ézétimibe potentialise le risque d'apparition d'effets secondaires musculaires. La balance bénéfice/risque de ces associations doit être attentivement évaluée et les traitements doivent être utilisés uniquement avec prudence (24).

³² Myopathie : Affection des fibres musculaires.

Les médicaments contre-indiqués avec les statines sont présentés dans la Table 11.

Table 11 : Associations médicamenteuses contre-indiquées avec les statines
(40)

Atorvastatine	Antiviraux indiqués dans l'infection par VHC (Glécaprévir/Pibrentasvir) Acide fusidique par voie systémique
Fluvastatine	Acide fusidique par voie systémique
Pravastatine	Acide fusidique par voie systémique et par voie cutanée
Rosuvastatine	Ciclosporine Acide fusidique par voie systémique
Simvastatine	Tous les inhibiteurs puissants du CYP3A4 Acide fusidique par voie systémique

5) Suivis et dosages

L'introduction et l'entretien d'un traitement par statines nécessitent des suivis biologiques réguliers. Le médecin devra contrôler le bilan lipidique, hépatique et musculaire régulièrement.

Table 12 : Récapitulatif du suivi biologique chez les patients traités par statine
(8)(40)

Suivi lipidique	A quelle fréquence le bilan lipidique doit-il être réalisé ? Avant l'instauration d'un traitement hypolipémiant, au moins deux EAL doivent être réalisées dans un intervalle de 1 à 12 semaines (sauf chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou après un syndrome coronarien aigu en prévention secondaire).
	A quelle fréquence doser les lipides après instauration du traitement ? - 8 ($\pm$ 4) semaines après l'initiation du traitement, ou après un ajustement posologique et jusqu'à atteindre la valeur cible de LDL-c ; - Annuellement ensuite, sauf si nécessité de contrôler plus régulièrement.
Suivi hépatique (ALAT et ASAT)	A quelle fréquence contrôler les enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) chez les patients traités par statines ? - Avant l'instauration du traitement ; - 8 à 12 semaines après le début du traitement ; - Lors d'une augmentation de la posologie ; - Le contrôle systématique n'est par la suite pas recommandé.
	Que faire si les enzymes hépatiques deviennent élevées ? Si ALAT et ASAT < 3 fois la limite supérieure normale : - Continuer le traitement ; - Recontrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines. Si ALAT et ASAT > 3 fois la LSN : - Arrêter le traitement ou réduire le dosage et contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines ; - Réintroduire prudemment le traitement après le retour à la normale des taux des enzymes hépatiques ; - Si ALAT et ASAT restent élevées, vérifier les autres causes.

Suivi musculaire (CPK)	A quelle fréquence contrôler l'enzyme musculaire (CPK) chez les patients traités par statines ? - Avant l'instauration du traitement (<i>une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposants : insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents de toxicité musculaire avec un fibrate ou une statine, antécédent personnel ou familial de maladie musculaire héréditaire, antécédent d'affection hépatique ou de consommation excessive d'alcool, patients > 70 ans, sportifs, si interactions et du polymorphisme génétique</i>) ⇒ Si le taux basal de CPK est > 4 fois la LSN : ne pas instaurer le traitement, recontrôler la CPK 5 à 7 jours plus tard pour confirmer le résultat (possible augmentation liée à un exercice physique) ; - Pendant le traitement en cas de symptômes de myalgie.
	Que faire si la CPK devient élevée ? Si CPK < 4 fois la LSN : - Si pas de myalgie, continuer la statine ; - Si myalgie, surveiller les symptômes et la CPK régulièrement ; - Si les symptômes persistent, arrêter le traitement et réévaluer les symptômes après 6 semaines. Si les symptômes disparaissent, la reprise du traitement est possible par la même statine ou une autre, à une dose plus faible ou un plan de prise non quotidien et sous surveillance étroite. Si CPK > 4 fois la LSN : - > 10 fois la LSN ou si diagnostic d'une rhabdomyolyse : arrêter le traitement, contrôler la fonction rénale et de la CPK toutes les 2 semaines ; - < 10 fois la LSN avec myalgie : arrêter le traitement et surveiller la CPK, réintroduire une statine à une dose plus faible si normalisation ; - < 10 fois la LSN et sans symptômes : continuer le traitement et contrôler la CPK ; - Envisager une association thérapeutique ou une autre molécule.

Partie III : Évaluation de la prise en charge des patients traités par statines à l'officine

Problématique : Est-il raisonnable d'observer autant de prescriptions de statines au comptoir des pharmacies alors que ces molécules entraînent un nombre important d'effets indésirables, poussant parfois les patients à arrêter leur traitement, sans avis médical, au risque de voir apparaître une élévation de leur cholestérolémie et donc une accentuation de ce facteur de risque cardiovasculaire ?

A. Matériels et méthodes

1) Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence :

- Les **caractéristiques** des patients traités par statine ;
- La **spécialité** des médecins prescrivant des statines ;
- La **motivation du choix** de la prescription des statines en fonction de l'**indication** (notamment en prévention primaire, lorsqu'un traitement médicamenteux n'est pas nécessairement recommandé) ;
- Le choix des molécules selon l'indication du traitement ;
- La proportion des cas où les **règles hygiéno-diététiques** n'ont pas été expliquées ;
- Les caractéristiques des **patients respectant** les règles hygiéno-diététiques ;
- La proportion des patients souffrant des **effets indésirables** liés à la prise de statines ;
- L'impact de ces effets indésirables sur l'**observance**³³ du traitement.

Le but final de mon raisonnement est donc de savoir s'il n'y a pas, dans certains cas, une prescription médicamenteuse par statine trop systématique. Dans une situation où les règles hygiéno-diététiques auraient pu éviter la prise d'un médicament, la prescription peut avoir pour conséquence un abandon du traitement par le patient et donc un arrêt de la prévention cardiovasculaire.

³³ Observance : Manière qu'a une personne de se conformer aux prescriptions médicales ou aux règles d'un programme thérapeutique.

2) Mise en œuvre de l'étude

L'étude se présente sous la forme d'un questionnaire individuel et anonyme, contenant des questions fermées ciblant uniquement les patients traités par statine (dans une spécialité où la statine n'est pas en association avec une autre molécule).

La réalisation et la distribution des questionnaires ont débuté en novembre 2018 et se sont terminées au début de l'année 2021. Courant 2020 au moment de mon stage de 6^{ème} année, la pandémie de Covid19 m'a empêchée de continuer cette collecte en raison des règles sanitaires imposant une distanciation sociale et limitant le temps et les contacts avec le patient.

Les questionnaires ont été proposés directement au comptoir des officines lorsqu'un patient présentait une ordonnance contenant une statine, qu'on la lui délivre ou non. Le questionnaire pouvait soit être rempli directement à la pharmacie ou au domicile du patient.

Plusieurs pharmacies en Ile-et-Vilaine ont soumis ces questionnaires à leurs patients :

- Pharmacie Clech à GUICHEN (commune située à 20 kilomètres de Rennes) ;
- Pharmacie St Germain à RENNES (centre-ville de Rennes) ;
- Pharmacie de l'Hôtel de Ville à LAILLÉ (commune située à 15 kilomètres de Rennes) ;
- Pharmacie de la Boulais à CESSON-SÉVIGNÉ (commune contigüe à Rennes).

Sous un format informatique, le questionnaire a également été déployé sur les réseaux sociaux (Facebook, LinkedIn et Twitter) afin de toucher plus de patients.

Le questionnaire a finalement été rempli par **109 patients**, 69 au format papier au sein des officines et 40 au format informatique sur Google Forms via les réseaux sociaux. Cependant, un des questionnaires n'a pas été correctement rempli (oubli d'une question) et ne pourra donc pas être utilisé pour la suite de l'enquête. Elle se basera donc sur **108 patients**.

3) Rédaction du questionnaire

Le questionnaire intégral est retrouvé en Annexe 5 à la page 96.

Votre situation. La première partie de ce questionnaire recense les caractéristiques de la population ciblée par cette étude et donc de la population traitée par statines au sein des officines. Ces questions ciblent le sexe, l'âge et la catégorie socio-professionnelle (selon la nomenclature de l'INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques) du patient.

Question 1	
Vous êtes :	
☐ Un homme	☐ Une femme
Question 2	
Quel âge avez-vous ?	
☐ Moins de 25 ans	
☐ Entre 25 et 45 ans	
☐ Entre 45 et 65 ans	
☐ Plus de 65 ans	
Question 3	
Dans quelle catégorie socio-professionnelle vous situez-vous ?	
☐ Agriculteur exploitant	
☐ Artisan, commerçant, chef d'entreprise	
☐ Cadre, profession intellectuelle supérieure	
☐ Profession intermédiaire	
☐ Employé	
☐ Ouvrier	
☐ Retraité	
☐ Etudiant	
☐ Sans activité professionnelle	

Figure 16 : Questions définissant la situation du patient

Traitement. La deuxième partie a pour but d'identifier spécifiquement le traitement suivi par le patient, soit :

- La molécule ;
- Le dosage et son évolution ;
- La durée du traitement ;
- Le prescripteur ayant initié ce traitement ;
- L'indication pour laquelle le traitement a été prescrit ;
- Le nombre de spécialités prescrites en plus de la statine.

La question 9 permet de cibler l'indication du traitement du patient et donc de reconnaître si celui-ci a été initié dans le cadre de la prévention primaire à faible risque : « Traitement d'un excès de cholestérol uniquement », ou à risque plus élevé : « En prévention des accidents cardiovasculaires » et dans le cadre de la prévention secondaire, c'est-à-dire à haut risque : « Pour éviter la récurrence d'un accident cardiovasculaire ».

Question 4
Par quelle statine êtes vous traité ?

- ☐ Atorvastatine - Tahor
- ☐ Fluvastatine - Lescol
- ☐ Pravastatine – Elisor - Vasten
- ☐ Rosuvastatine - Crestor
- ☐ Simvastatine - Zocor

Question 5
Quel est le dosage de votre médicament ?

- ☐ 5 mg
- ☐ 10 mg
- ☐ 20 mg
- ☐ 40 mg
- ☐ 80 mg

Question 6
Avez-vous eu un autre dosage précédemment ?

- ☐ 5 mg
- ☐ 10 mg
- ☐ 20 mg
- ☐ 40 mg
- ☐ 80 mg

Question 7
Depuis combien de temps prenez-vous ce traitement ?

- ☐ Moins de 1 an
- ☐ Entre 1 an et 5 ans
- ☐ Entre 5 ans et 10 ans
- ☐ Plus de 10 ans

Question 8
Quel prescripteur a initié ce traitement ?

- ☐ Votre médecin généraliste
- ☐ Un spécialiste (exemple : cardiologue)

Question 9
Pour quelle indication ce médicament vous a-t-il été prescrit ?

- ☐ Traitement d'un excès de cholestérol uniquement
- ☐ En prévention des accidents cardio-vasculaires
- ☐ Pour éviter la récurrence d'un accident cardio-vasculaire

Question 10
Prenez-vous d'autres médicaments ?

- ☐ Je ne prends pas d'autres médicaments
- ☐ Entre 1 et 5 en plus
- ☐ Plus de 5

Figure 17 : Questions concernant le traitement du patient

Règles hygiéno-diététiques. Cette partie du questionnaire permet de savoir si la première ligne de prise en charge, c'est-à-dire la modification du mode de vie du patient, a été présentée au patient par le prescripteur, et à quel moment de la prise en charge ces règles lui ont été exposées. Ces questions accordent également de l'importance à l'implication du patient dans le respect de ces règles afin d'améliorer sa cholestérolémie et de réduire son risque cardiovasculaire. Enfin, deux questions aident à évaluer l'évolution de la cholestérolémie des patients.

Question 11

Un régime et/ou des mesures non médicamenteuses (exercice physique/perte de poids) vous ont-elles été expliquées ?

- ☐ Oui, avant que l'on me prescrive un médicament pour faire baisser mon cholestérol
- ☐ Oui, en même temps que la prescription du médicament
- ☐ Non

Question 12

Si oui, quelles mesures avez-vous suivies ?

- ☐ Perte de poids
- ☐ Limiter l'apport en matières grasses
- ☐ Augmenter la consommation en fibres (céréales complètes, légumes, fruits...)
- ☐ Diminuer la consommation d'alcool
- ☐ Pratiquer une activité physique régulière
- ☐ Arrêt du tabac
- ☐ Je ne fume pas

Question 13

Pendant combien de temps avez-vous respecté et suivi ces règles ?

- ☐ Moins de 1 mois
- ☐ Entre 1 mois et 6 mois
- ☐ Entre 6 mois et 1 an
- ☐ Plus de 1 an
- ☐ Je les respecte toujours

Question 14

Votre cholestérolémie s'est-elle améliorée ?

- ☐ Oui, uniquement grâce au suivi de ces mesures hygiéno-diététiques
- ☐ Oui, grâce également à la prise du médicament
- ☐ Oui, uniquement grâce à la prise du médicament
- ☐ Non

Question 15

Ces améliorations de la cholestérolémie sont apparues au bout de combien de temps ?

- ☐ Moins de 1 mois
- ☐ Entre 1 mois et 6 mois
- ☐ Entre 6 mois et 1 an
- ☐ Plus de 1 an

Figure 18 : Questions concernant l'explication des règles hygiéno-diététiques au patient

Effets indésirables. Cette section présente les potentiels effets indésirables subis par les patients et leur distribution.

Question 16

Ressentez-vous certains effets indésirables causés par ce médicament ?

- ☐ Crampes, douleurs musculaires, tendinites
- ☐ Etourdissement, maux de tête, troubles de la vision
- ☐ Troubles digestifs
- ☐ Troubles du sommeil, insomnie, fatigue
- ☐ Démangeaisons, éruptions cutanées, chute de cheveux
- ☐ Aucun effet
- ☐ Autres effets :

Figure 19 : Question concernant les effets indésirables du traitement

Observance. Cette dernière partie du questionnaire aborde la régularité dans la prise du traitement par le patient. De plus, si cette prise n'est pas régulière ou si le patient a de lui-même arrêté son traitement, elle questionne sur les moyens pris par le patient pour contrôler de manière alternative sa cholestérolémie et réduire son exposition à un événement cardiovasculaire.

Question 17

Pensez-vous prendre correctement votre traitement en suivant la prescription de votre médecin ?

- ☐ Je prends mon traitement tous les jours
- ☐ J'oublie environ 1 fois par mois de prendre mon traitement
- ☐ J'oublie environ 1 fois par semaine de prendre mon traitement
- ☐ J'oublie plusieurs fois par semaine de prendre mon traitement
- ☐ Je ne prends quasiment plus mon traitement
- ☐ Je ne prends plus du tout mon traitement

Question 18

Si la prise de votre médicament n'est pas régulière ou si vous avez arrêté le traitement, suivez-vous d'autres méthodes pour tout de même faire diminuer votre cholestérol ?

- ☐ Perte de poids
- ☐ Limiter l'apport en matières grasses
- ☐ Augmenter la consommation en fibres (céréales complètes, légumes, fruits...)
- ☐ Diminuer la consommation d'alcool
- ☐ Pratiquer une activité physique régulière
- ☐ Arrêt du tabac
- ☐ Je ne fume pas
- ☐ Je prends un autre médicament pour faire baisser mon cholestérol

Figure 20 : Questions concernant l'observance du traitement

Autres remarques. Cette question ouverte laisse au patient la possibilité de préciser certaines réponses au questionnaire comme apporter des informations cliniques, des valeurs biologiques, l'évolution de leur traitement ou d'autres données spécifiques.

Question 19

Souhaitez-vous rajouter d'autres observations ?

Figure 21 : Question permettant au patient de rajouter d'éventuelles observations

4) Regroupement des données

Les données recueillies des questionnaires sur internet et en format papier ont ensuite été rassemblées et transcrites dans un fichier Excel afin d'être par la suite analysées statistiquement.

5) Analyse statistique

Grâce à la fonction « Tableau croisé dynamique » de Excel, il a été possible de classer les réponses obtenues dans des tableaux de contingence permettant ainsi de croiser les réponses aux différentes questions.

Afin de déterminer la validité des hypothèses statistiques le **test de Chi²** a été utilisé. Il permet d'évaluer l'**indépendance de deux variables qualitatives**. Il est utilisé dans le cas où les effectifs théoriques sont supérieurs ou égaux à 5 et le nombre de modalités pour chacune des variables est compris entre 2 et 50.

Le principe de ce test est de calculer à partir des données un effectif attendu tel que l'hypothèse H_0 « les variables X et Y sont indépendantes » soit vérifiée et acceptée. La statistique du χ^2 évalue dans quelle mesure les effectifs fournis dans les données sont proches de cette distribution théorique (43).

Exemple de méthode du test de χ^2 :

Les valeurs utilisées dans cet exemple sont données à titre indicatif et ne sont pas représentatives de l'étude.

Ce test a été utilisé ici afin d'évaluer la dépendance entre la spécialité du médecin prescripteur (médecin généraliste ou médecin spécialiste) et les données X, Y et Z.

Table 13 : Exemple de table des effectifs réels

	X	Y	Z	Total lignes
Médecin généraliste	10	20	30	60
Spécialiste	20	10	10	40
Total colonnes	30	30	40	100

A partir de ce tableau on calcule les effectifs théoriques pour chaque case par la formule :

$$Eff \text{ théorique} = \frac{\text{Total de la ligne} \times \text{Total de la colonne}}{\text{Effectif total}}$$

On obtient alors le tableau des effectifs théoriques suivant :

Table 14 : Exemple de table des effectifs théoriques

	X	Y	Z	Total lignes
Médecin généraliste	18	18	24	60
Spécialiste	12	12	16	40
Total colonnes	30	30	40	100

Ce tableau permet de confirmer que les conditions de validité du test sont respectées puisque **tous les effectifs théoriques sont ≥ 5** .

A partir de la Table 14 il faut maintenant calculer la table des distances en appliquant pour chacune des cases la formule suivante :

$$\text{Valeur de distance} = \frac{(\text{Eff réel} - \text{Eff théorique})^2}{\text{Eff théorique}}$$

On obtient alors la table des distances suivante :

Table 15 : Exemple de table des distances

	X	Y	Z
Médecin généraliste	3,56	0,22	1,50
Spécialiste	5,33	0,33	2,25

Maintenant que la table des distances est calculée, il faut désormais calculer notre statistique observée Q_{obs} en faisant la somme de toutes les valeurs de cette table des distances.

$$Q_{obs} = 13,19$$

Il ne suffit plus qu'à comparer cette statistique observée avec la statistique théorique Q_{table} calculée grâce à la fonction « KHIDEUX.INVERSE » de Excel. Pour cela, il faut tenir compte du **risque alpha** ($\alpha = 0,05$) et du ddl calculé par la formule suivante :

$$ddl = (nb \text{ de lignes} - 1) \times (nb \text{ de colonnes} - 1)$$

On trouve donc :

$$Q_{table} = 5,99$$

Afin de vérifier l'hypothèse H_0 « les variables X et Y sont indépendantes », il faut comparer Q_{obs} et Q_{table} . Cette hypothèse H_0 est démontrée vraie si $Q_{table} > Q_{obs}$. Or, dans notre cas on a $Q_{table} < Q_{obs}$, H_0 est donc rejetée et c'est l'hypothèse H_1 « les variables X et Y sont dépendantes » qui est acceptée.

Une autre manière d'exprimer le résultat de ce test statistique est d'utiliser la p-value (calculée grâce à BiostaTGV, disponible sur : <http://biostatgv.sentiweb.fr/?module=tests/chideux>). Si celle-ci est inférieure à 0,05 alors on peut dire que l'hypothèse H_0 est rejetée et que l'hypothèse H_1 est acceptée.

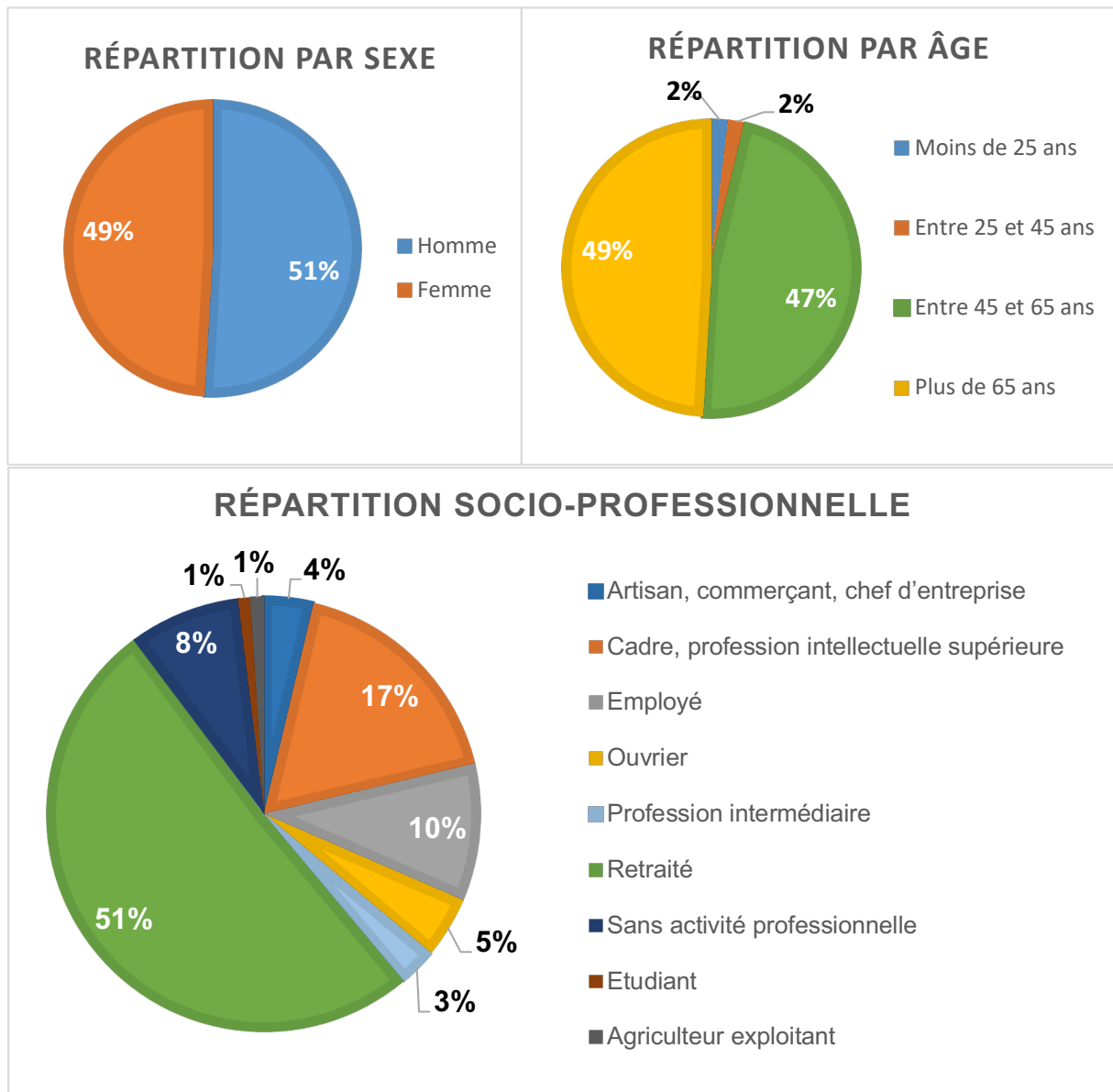
La **p-value de ce test est de 0,0016**, ce qui est en concordance avec le résultat trouvé grâce à la méthode de comparaison de Q_{obs} et Q_{table} prouvant que l'hypothèse H_0 est rejetée et que l'hypothèse H_1 est acceptée.

On peut alors conclure que dans cette situation le test de χ^2 démontre qu'il existe un lien de dépendance statistique entre la spécialité du médecin ayant prescrit la statine et les variables X, Y et Z. Ainsi, on peut dire que la probabilité que X, Y ou Z existent dépend de la spécialité du médecin prescripteur.

B. Résultats de l'étude

1) Résultats bruts

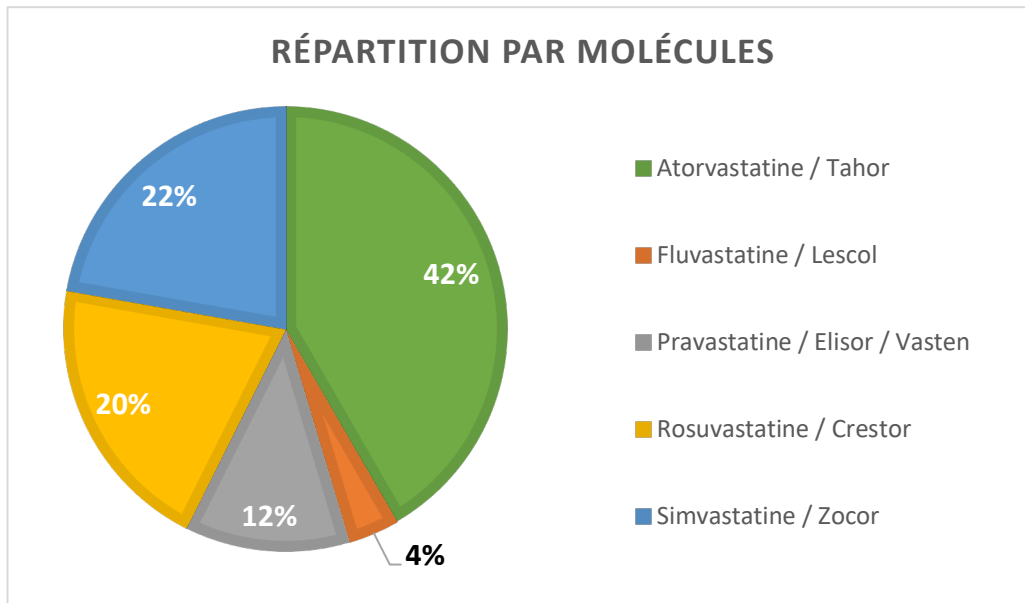
a. Caractéristiques de la population d'étude



Graphique 1 : Caractéristiques de la population étudiée

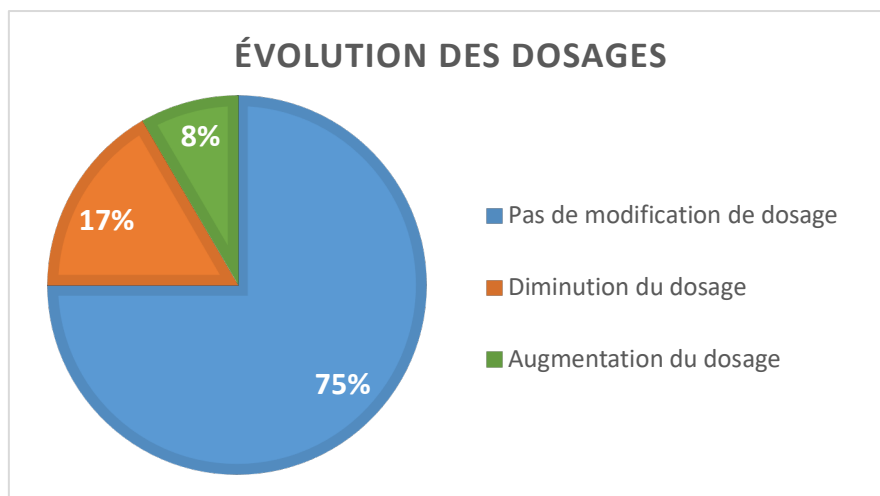
Parmi ces patients interrogés, près de la moitié ont plus de 65 ans et 96% d'entre eux ont plus de 45 ans. La moyenne d'âge pondérée en utilisant le centre des intervalles est de **63,7 ans**. La majorité des patients traités par statine sont des **retraités** (51%). Au niveau de la répartition par genre, on note une certaine **homogénéité des sexes** avec 50,9% d'hommes et 49,1% de femmes.

b. Molécules, dosages et durées de traitement



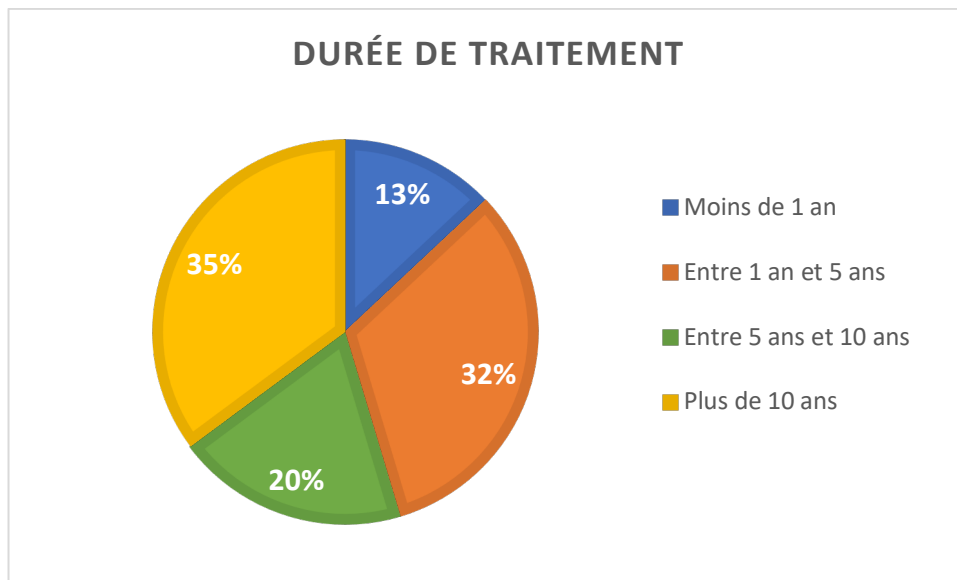
Graphique 2 : Distribution des molécules prescrites

La part la plus importante des patients est traitée par **Atorvastatine** (42%), puis par Simvastatine (22%), par Rosuvastatine (20%), par Pravastatine (12%) et enfin par Fluvastatine (4%).



Graphique 3 : Modifications de dosage des statines

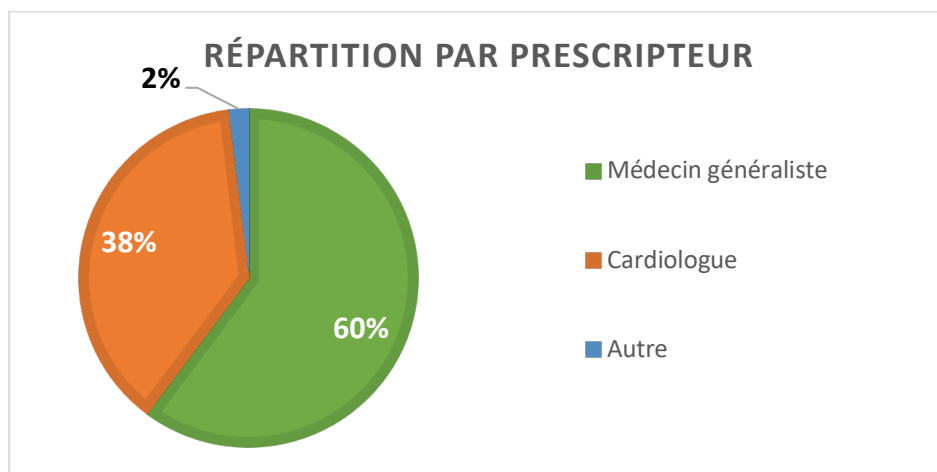
Trois quarts des patients (**75%**) **n'ont pas eu de modifications du dosage** de leur traitement par statine d'après le Graphique 3. Ils sont une minorité (8%) à avoir eu une augmentation de leur dosage par rapport à celui qu'il leur avait été prescrit initialement et 17% pour qui le dosage de leur traitement a diminué.



Graphique 4 : Durées de traitement

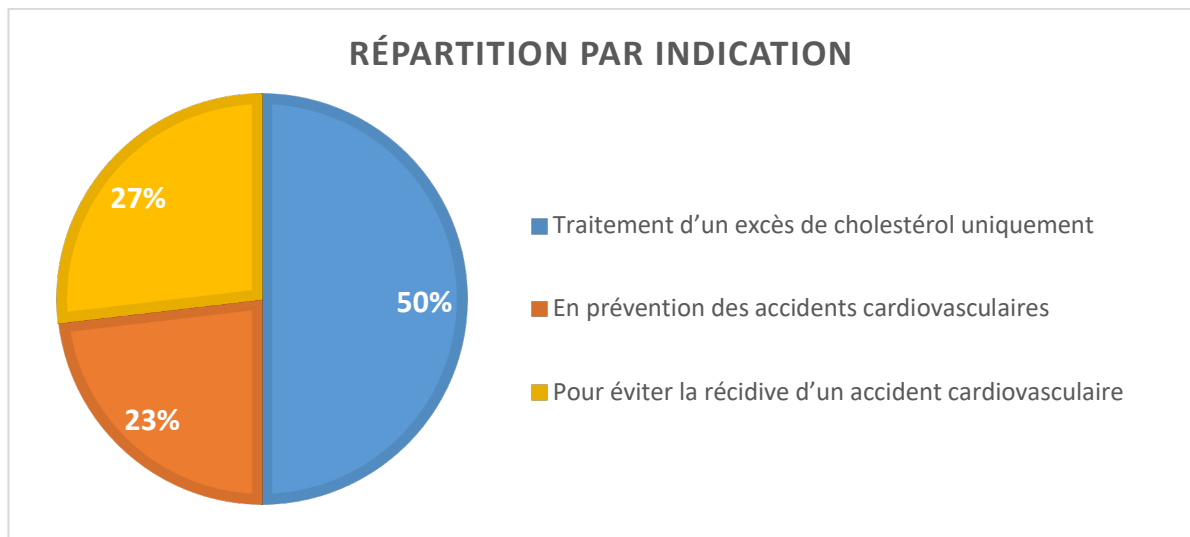
Les statines font partie des traitements chroniques, dont les ordonnances sont renouvelables au minimum trois mois. En effet, un traitement en situation post accident cardiovasculaire nécessite un traitement à vie (6). Cela se confirme par la proportion importante (87%) de patients qui sont traités par statine depuis au moins 1 an.

c. Prescripteur initiateur et indication du traitement



Graphique 5 : Répartition des prescripteurs à l'origine du traitement par statine

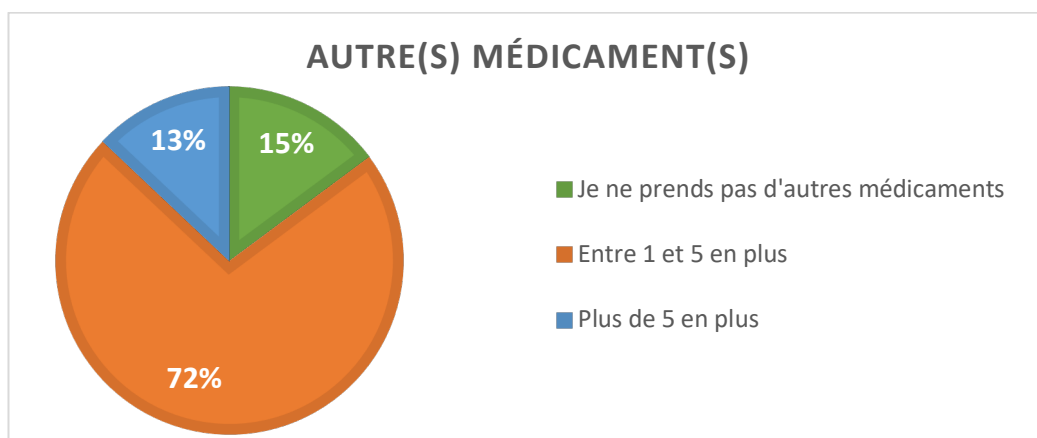
Le plus grand nombre des patients a vu son traitement hypocholestérolémiant initié par leur **médecin généraliste** (60%), tandis que pour 38% d'entre eux il a été initié par leur cardiologue. Pour les 2% restant, le traitement a été initié par un endocrinologue (jeune femme étudiante de moins de 25 ans, traitée depuis plus de 10 ans par Pravastatine 20 mg dans le cadre d'une hypercholestérolémie familiale) et par un neurologue (ouvrier traité depuis 5 à 10 ans par Atorvastatine 40 mg dans le but d'éviter la récurrence d'un accident cardiovasculaire).



Graphique 6 : Répartition des indications du traitement par statine

Les statines sont dans la moitié des cas prescrites dans le cadre de la **prise en charge d'un excès de cholestérol isolé** (50%), dans 23% des cas en prévention des accidents cardiovasculaires pour une personne à haut risque et enfin dans 27% des cas pour éviter la récurrence d'un accident cardiovasculaire.

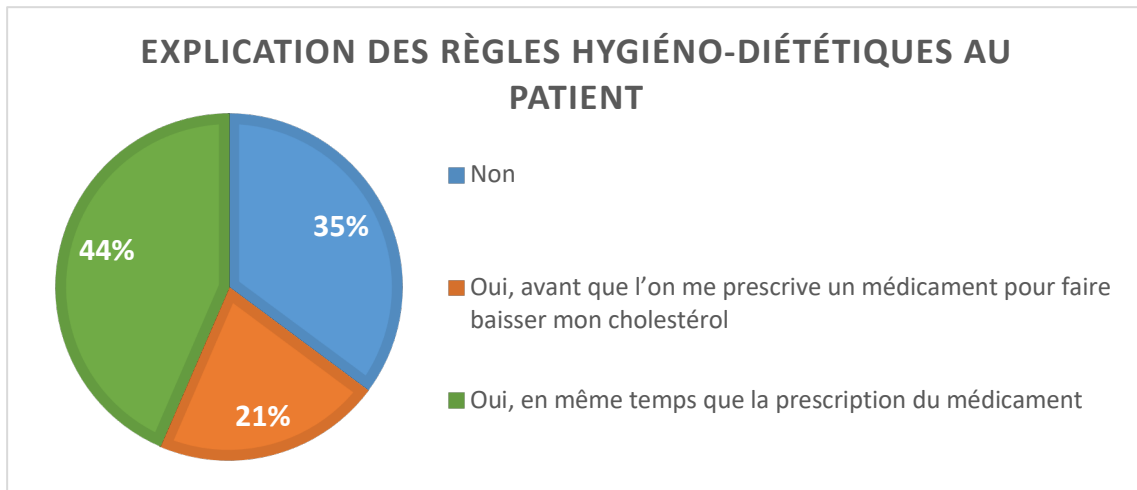
d. Nombre de médicaments pris par le patient



Graphique 7 : Nombre de médicaments pris en plus des statines par le patient

La grande majorité des patients (72%) prend en général entre un et cinq médicaments en plus du traitement par statine.

e. Explication et suivi des règles hygiéno-diététiques

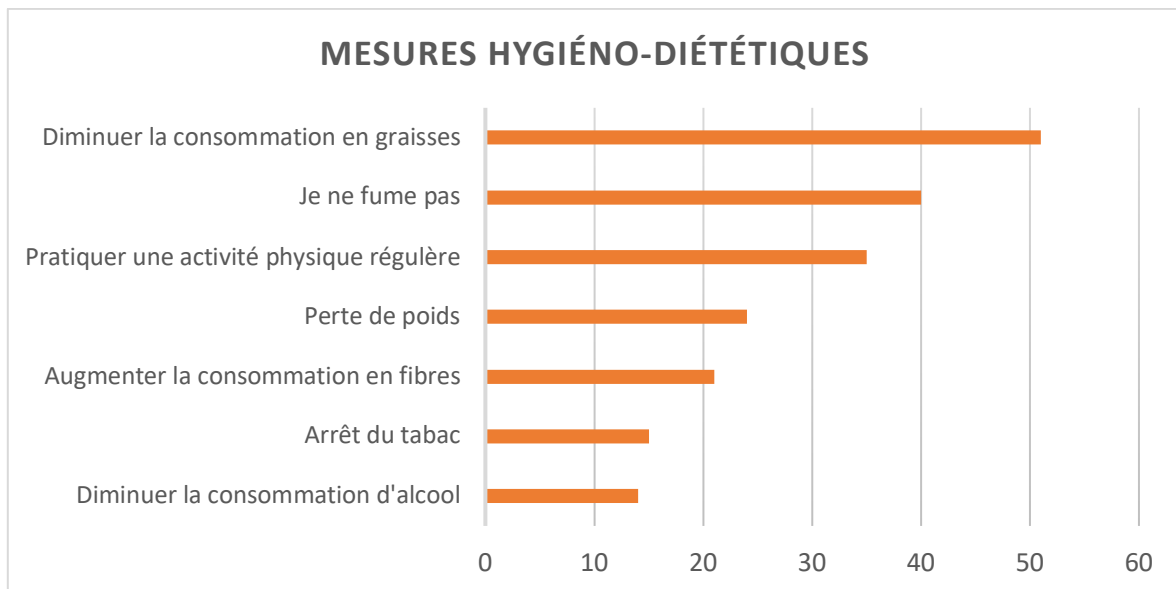


Graphique 8 : Proportions de patients ayant reçu les recommandations concernant les RHD à mettre en place pour la prise en charge de leur hypercholestérolémie

Dans 44% des cas les règles hygiéno-diététiques ont été recommandées et expliquées au patient au même moment que la prescription de son médicament hypocholestérolémiant. Il n'y a **seulement que dans 21% des cas que celles-ci ont été présentées en première ligne de la prise en charge, avant la prescription de l'hypocholestérolémiant.**

Cependant, **35% des prescriptions n'ont jamais été accompagnées d'une proposition de modification du mode de vie**, soit plus d'un tiers des patients questionnés.

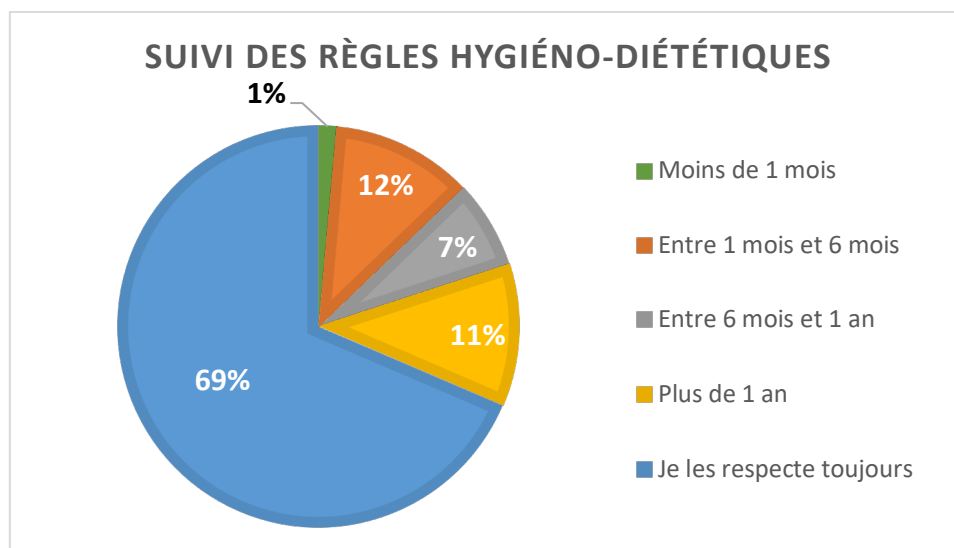
Il y a donc un total de **70 patients** soit **65% qui ont reçu l'éducation thérapeutique** sur l'hygiène de vie nécessaire dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie. Elles sont néanmoins recommandées autant en prévention secondaire qu'en prévention primaire par la Société Européenne de Cardiologie (6).



Graphique 9 : Répartition des mesures hygiéno-diététiques présentées aux patients

Les modifications de mode de vie conseillées dans la majorité des cas sont la diminution de la consommation des matières grasses, suivie de la pratique d'une activité physique régulière puis d'une perte de poids.

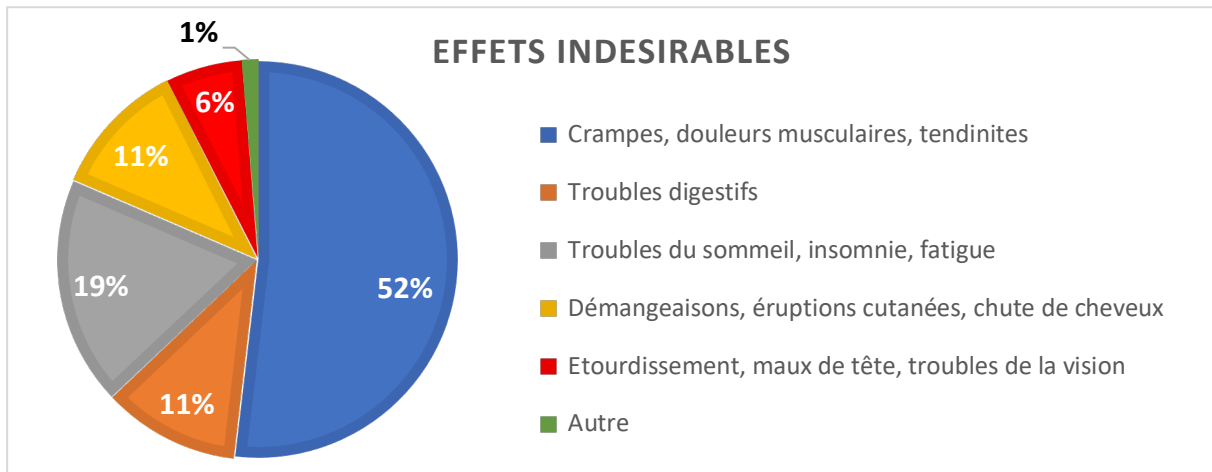
L'arrêt du tabac n'est pas la mesure majeure proposée aux patients, cela peut s'expliquer par un nombre important de patients qui ont affirmé être non-fumeurs (57% parmi les 70 patients à qui les règles hygiéno-diététiques ont été présentées).



Graphique 10 : Suivi des mesures hygiéno-diététiques

Seulement 1% des patients n'ont pas suivi les règles hygiéno-diététiques recommandées plus de 1 mois tandis que 69% d'entre eux les respectaient toujours au moment où ils ont rempli le questionnaire.

f. Effets indésirables

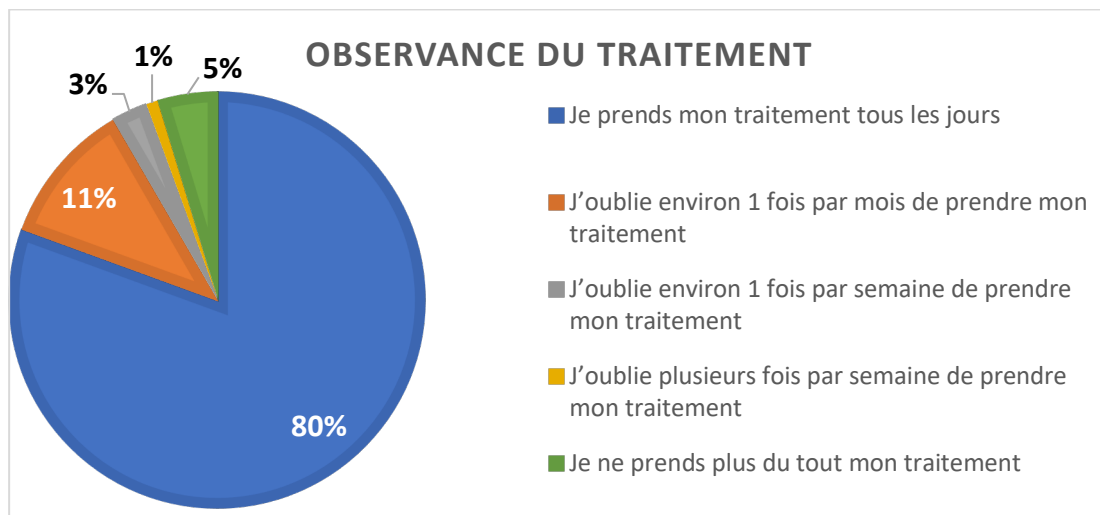


Graphique 11 : Répartition des effets indésirables apparus sous traitement par statine

Parmi tous les patients ayant répondu au questionnaire, 58 d'entre eux, soit plus d'une personne sur deux (54%), disent présenter des effets indésirables liés à la prise de leur hypocholestérolémiant. L'effet secondaire le plus fréquemment retrouvé (52%) est lié à la **toxicité musculaire** des statines entraînant alors des crampes, des douleurs musculaires et des tendinites.

Une des patientes a remarqué une prise de poids apparue en même temps que l'initiation de son traitement par statine.

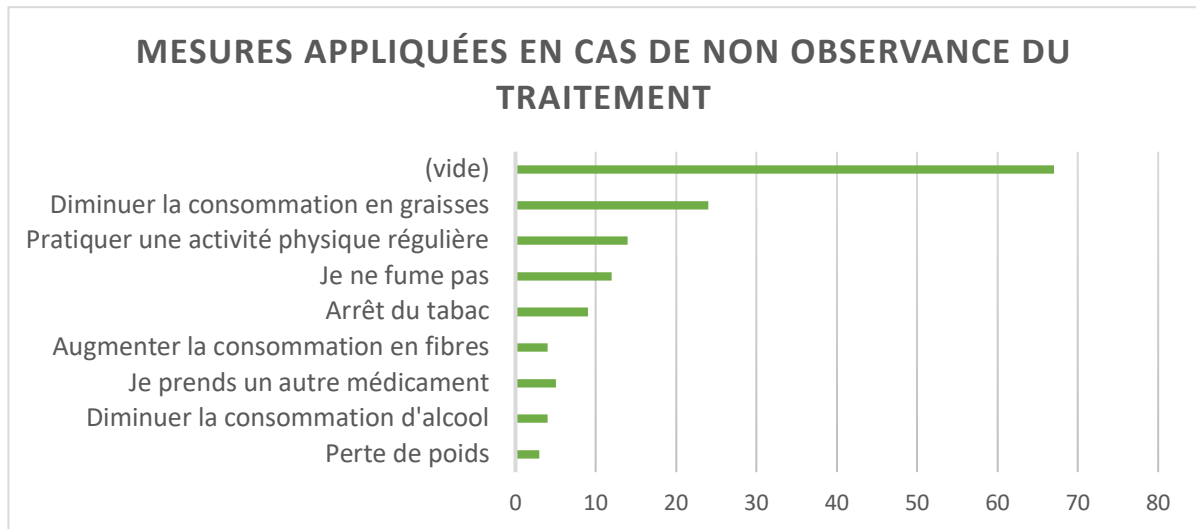
g. Observance du traitement



Graphique 12 : Répartition de l'observance du traitement par statine par les patients

80% des patient ont répondu qu'ils prennent leur traitement tous les jours et donc qu'ils sont observant et ont adhéré à leur traitement. Cependant, une minorité de 5 patients représentant **un peu moins de 5% de la population étudiée a définitivement arrêté sa thérapie.**

h. Autres mesures utilisées par le patient



Graphique 13 : Autres mesures d'hygiène de vie appliquées par le patient

67 patients, soit 62% des patients n'ont pas mis en place d'autres mesures d'hygiène de vie pour contrôler leur cholestérolémie, en dépit ou non d'une mauvaise observance.

Tout comme pour les mesures expliquées par le médecin (Graphique 9 page 66), la diminution de la consommation en graisses arrive en tête des mesures appliquées par le patient. La perte de poids est par ailleurs peu mise en place par les patients.

Parmi les patients questionnés, cinq d'entre eux ont dû prendre un autre traitement pour remplacer ou compléter le traitement par statines.

i. Autres observations

Les patients ont pu rajouter leurs remarques personnelles concernant leur traitement. Il en ressort notamment un certain nombre de **prescriptions non quotidiennes** mais alternées ou pluri-hebdomadaires pouvant poser des problèmes d'observance, mais qui ont permis de **réduire l'apparition des effets indésirables**.

Cependant, les évolutions biologiques de la cholestérolémie donnent l'impression d'être satisfaisantes avec notamment des résultats plus efficaces dans certains cas avec le traitement par statine que par le respect des règles hygiéno-diététiques seules.

Table 16 : Observations complémentaires apportées par les patients

Informations complémentaires	- Atteinte d'une cardiomyopathie ce médicament est prescrit en prévention avec une prise 3 fois par semaine seulement ; - Famille à cholestérolémie familiale ; - Le médicament est pris en prévention des plaques d'athérome (diminution des plaques et stabilisation après un AVC), je n'ai pas particulièrement de cholestérol mais des plaques. Je prends du Kardegic en parallèle. Mon cholestérol a un peu baissé, mais je n'en avais pas beaucoup avant ; - La cholestérolémie était bonne avant mon infarctus ; - Le traitement est pris dans le cadre d'une maladie génétique (cholestérolémie familiale) et la Rosuvastatine est en association avec de l'Ézetimibe ; - Une consommation d'alcool régulière et moins d'exercice physique font vite revenir non pas le cholestérol forcément mais les triglycérides ; - Prescription : 1 comprimé 2 fois par semaine ; - Régime crétois depuis le diagnostic du diabète de type 2 ; - Je prends ce médicament uniquement 3 jours par semaine ; - Au début du traitement : 10 mg tous les jours, puis 10 mg 1 jour sur 2 ; - Infarctus suite à une hygiène de vie désastreuse donc mise en place d'une rééducation cardiaque en clinique après un infarctus du myocarde (arrêt du tabac et graisses, charcuterie, fromage, sauce et sucre et perte de poids de 10 kg) ; - Pas de cholestérol à l'origine, traitement à la suite d'un AVC ; - Depuis quelques mois je fais beaucoup plus attention à mon alimentation et je marche beaucoup plus même si je faisais déjà beaucoup de marche avant en plus de mon bénévolat ; - Instauration du traitement car le régime pauvre en graisse me faisait perdre trop de poids et me provoquait une carence en vitamine B12, j'ai donc pu reprendre une alimentation normale équilibrée et mon cholestérol s'est normalisé grâce au traitement ; - En traitement depuis 2 mois seulement, instauré après échec des règles hygiéno-diététiques pendant plus de 1 an.
Observations positives	- Bonne tolérance générale et résultats satisfaisants ; - RAS, médicament bien toléré ; - Non, tout va bien ! Merci aussi et bonne chance =).
Observations négatives	- Arrêt des statines par le médecin généraliste suite à un infarctus du myocarde car elles puisaient dans mon foie et mes muscles ; - J'arrête le générique car il provoque encore plus d'effets secondaires ; - Difficile de dire si les tendinites, maux de tête et étourdissements sont liés au Tahor ; - Afin de diminuer plus ma cholestérolémie mon médecin généraliste m'a prescrit le dosage à 20 mg mais avec celui-ci j'ai eu des insomnies et de gros soucis de sommeil ainsi qu'une sensation de manque de salive et d'un épaissement de la langue. J'ai repris le 10 mg et les troubles ont cessé ; - Hypercholestérolémie familiale. Pas de problème de poids. Pas de régime particulier. Je vis ma vie normalement. Problème d'effets indésirables. J'ai voulu arrêter le traitement mais après la prise de sang ça avait augmenté donc j'ai dû continuer ; - Apparition d'éruptions cutanées il y a 5 ans alors que je prends mon traitement depuis 17 ans. Opération (double pontage) réalisée en janvier 2003. Aucun contrôle de cholestérol avant cette opération. Depuis : traitement journalier, régime, sport... le taux de cholestérol est stable et très satisfaisant ; - Avant l'AVC, LDL-c toujours < 1,3 g/L, prescription du CHU (1 comprimé par jour) : LDL-c = 0,69 mais crampes fréquentes donc prescription par le médecin traitant : 1 comprimé 1 soir sur 2 : LDL-c = 0,78 avec crampes moins fréquentes, puis prescription de 1 comprimé 2 fois/semaine : LDL-c = 0,85 avec crampes rares.

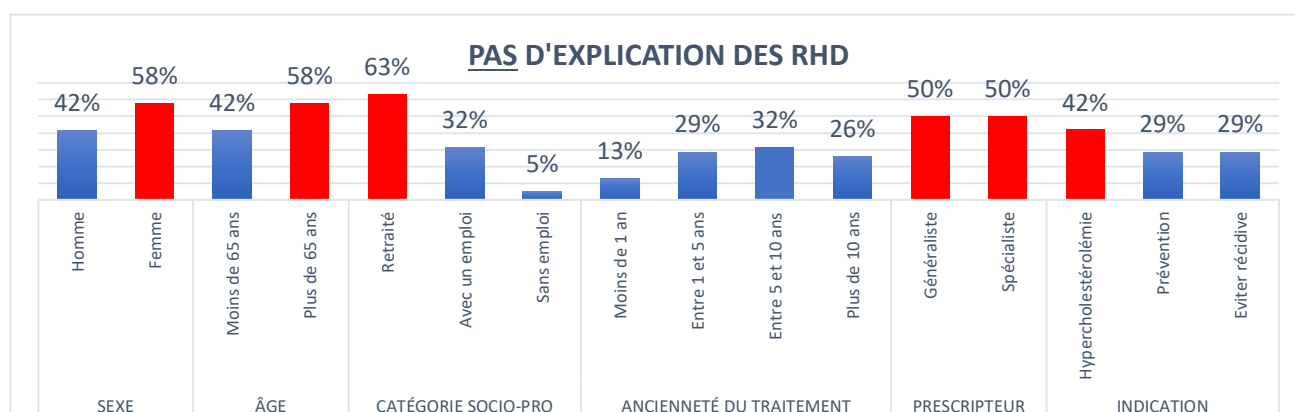
2) Analyse statistique des résultats

a. Explication des règles et profils des patients

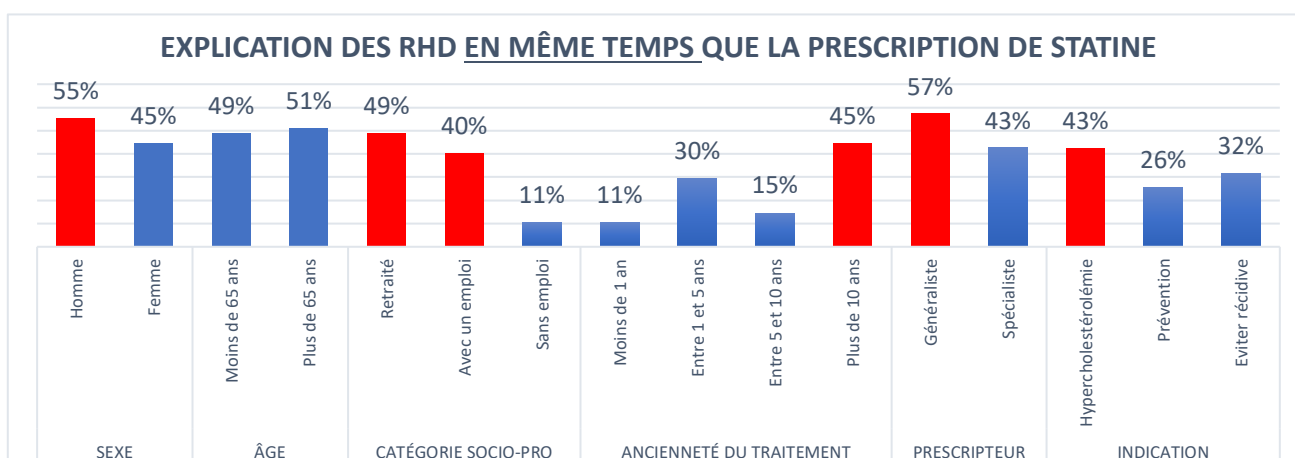
Les données des graphiques suivants sont réparties en fonction du sexe des patients, de leur âge, de leur catégorie socio-professionnelle, de l'ancienneté de leur traitement par statine ainsi que par le prescripteur ayant initié le traitement et l'indication pour laquelle ce traitement a été prescrit.

Certaines catégories ont été rassemblées afin de faciliter l'exploitation des graphiques :

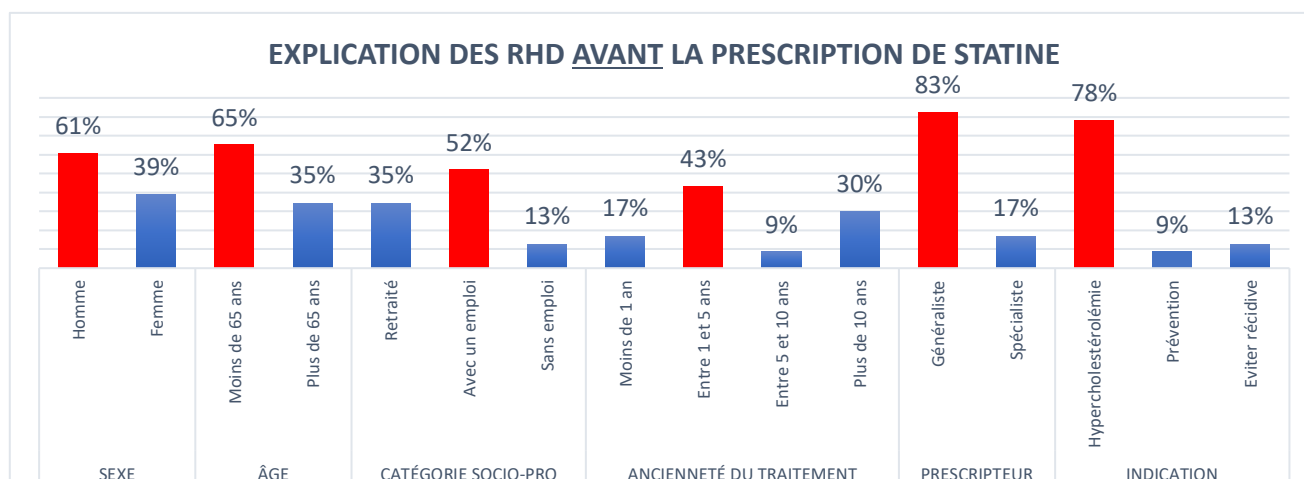
- Tranches d'âge : les moins de 65 ans et les plus de 65 ans ;
- Catégories socio-professionnels : les retraités et ceux en âge de travailler avec ou sans emploi ;
- Médecin prescripteur : la catégorie spécialiste comprend également l'endocrinologue et le neurologue en plus des cardiologues.



Graphique 14 : Profil des patients à qui les RHD n'ont pas été expliquées



Graphique 15 : Profil des patients à qui les RHD ont été expliquées en même temps que la prescription de statine



Graphique 16 : Profil des patients à qui les RHD ont été expliquées avant la prescription de statine

Les résultats de ces histogrammes semblent mettre en évidence des profils types de patients à qui l'on a expliqué ou non les règles hygiéno-diététiques, et à quel moment de la prise en charge.

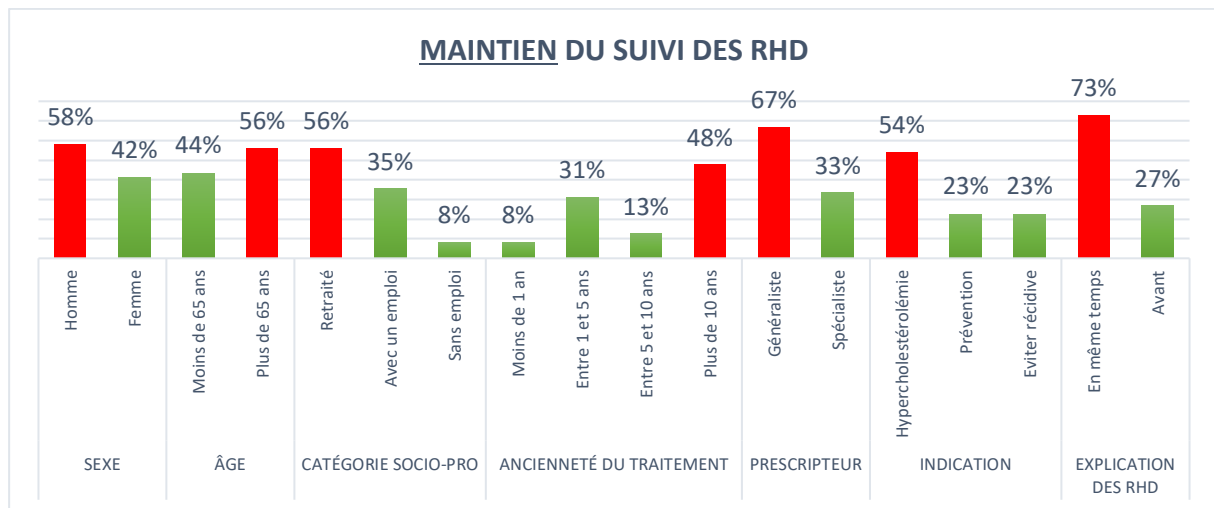
On retrouve donc :

- **Pas d'explication** : femme âgée de plus de 65 ans, retraitée, dont la prescription a été initiée autant par un généraliste que par un spécialiste (50/50%) il y a au moins plus de 1 an dans le cadre majoritairement d'un excès de cholestérol isolé.
- **Explication en même temps que la prescription** : homme/femme (55/45%) de tout âge, retraité ou ayant un emploi, traité depuis plus de 10 ans, dont la prescription a été initiée plus régulièrement par un généraliste mais aussi par un spécialiste dans le cadre majoritairement d'un excès de cholestérol puis pour éviter la récurrence d'un accident et enfin en prévention cardiovasculaire.
- **Explication avant la prescription** : homme âgé de moins de 65 ans en activité, traité depuis 1 à 5 ans, dont le traitement a été initié par un généraliste dans le cadre essentiellement d'un excès de cholestérol isolé.

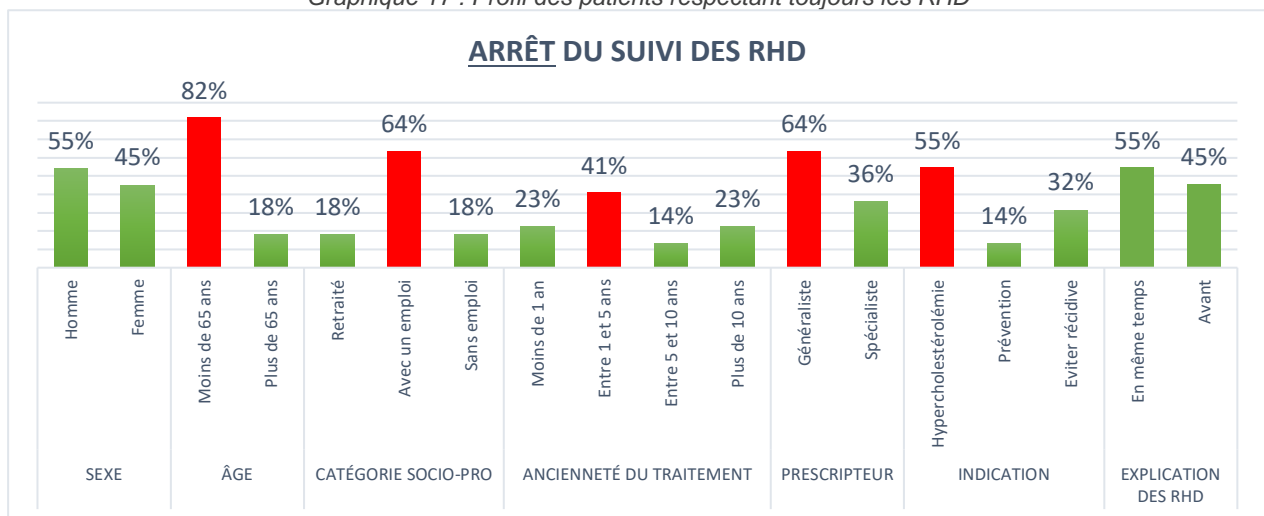
b. Suivi des règles et profils des patients

Les données des graphiques suivants sont réparties de la même manière que dans la partie précédente (Explication des règles et profils des patients) avec une catégorie supplémentaire : le moment où les règles hygiéno-diététiques ont été expliquées.

Ces graphiques ne tiennent compte que des 70 patients à qui les mesures d'hygiène de vie ont été présentées par leur médecin.



Graphique 17 : Profil des patients respectant toujours les RHD



Graphique 18 : Profil des patients ne respectant plus les RHD

Ces deux histogrammes permettent de comparer les profils des patients suivant toujours les RHD et ceux ayant arrêté de les suivre quelques temps après les avoir débutées.

On retrouve :

- **Suivi des RHD** : Majoritairement des hommes de plus de 65 ans à la retraite, traités depuis plus de 10 ans, dont le traitement a été initié par un généraliste dans le cadre d'une hypercholestérolémie isolée et ayant reçu les explications concernant les RHD en même temps que la prescription de statine.
- **Arrêt de suivi des RHD** : Proportion quasi-similaire d'hommes et de femmes (55/45%), de moins de 65 ans et en activité, traités depuis 1 à 5 ans. Leur traitement a été initié par un médecin généraliste dans le cadre d'une hypercholestérolémie. Ils ont reçu les explications concernant les RHD quasiment autant avant que en même temps la prescription de la statine (45/55%).

c. Relation entre l'explication des mesures et le prescripteur

On cherche ici à tester la dépendance statistique entre la spécialité du médecin ayant initié le traitement par statine et les situations où les règles hygiéno-diététiques ont été expliquées et à quel moment de la prise en charge.

La variable « Spécialiste » regroupe les cardiologues, le neurologue et l'endocrinologue ayant prescrit des statines aux patients questionnés pour l'étude.

Table 17 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la relation entre l'explication des mesures hygiéno-diététiques et la spécialité du médecin prescripteur

	Non	Oui en même temps	Oui avant	Total lignes
Médecin généraliste	19 = 29%	27 = 42%	19 = 29%	65 = 100%
Spécialiste	19 = 44%	20 = 47%	4 = 9%	43 = 100%
Total colonnes	38	47	23	108

Après réalisation du test de χ^2 on obtient :

- $Q_{\text{obs}} = 6,62$

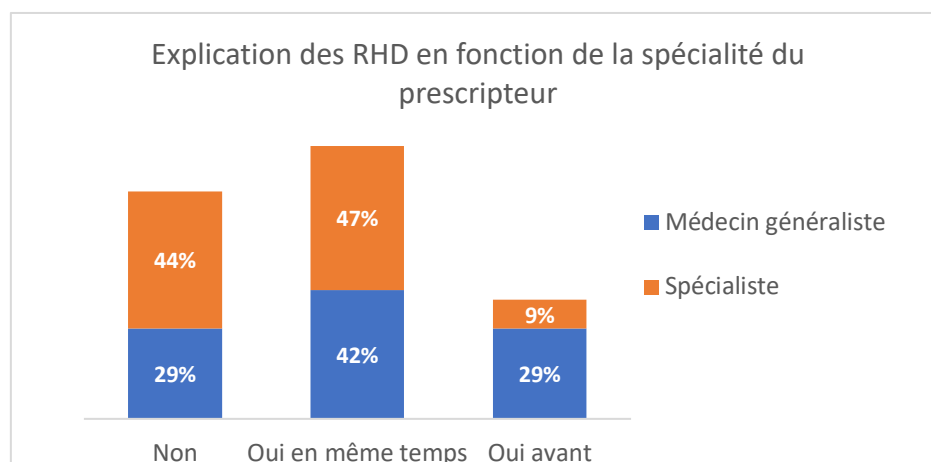
- $Q_{\text{table}} = 5,99$

- $p\text{-value} = 0,033$

$Q_{\text{table}} < Q_{\text{obs}}$, H_0 est rejetée et H_1 est acceptée

$p\text{-value} < 0,05$

Ce test statistique a permis de démontrer qu'il existe un lien de dépendance entre la spécialité du médecin prescripteur et le fait que celui-ci ait expliqué ou non les règles hygiéno-diététiques à son patient. Ainsi, on peut dire que la probabilité que le patient reçoive ou non les explications des règles hygiéno-diététiques **dépend de la spécialité de son médecin prescripteur**.



Graphique 19 : Histogramme représentant les proportions de prescripteurs expliquant ou non les règles hygiéno-diététiques en fonction de leur spécialité

On peut voir qu'il y a **44% des situations où les règles ne sont pas expliquées au patient lorsque le traitement est initié par des spécialistes** contre 29% lorsqu'il est initié par des médecins généralistes. Il est donc plus probable que les spécialistes transmettent moins régulièrement que les généralistes les mesures d'hygiène de vie et de prévention cardiovasculaire à leurs patients.

On remarque qu'il y a 71% des cas (42% + 29%) où les médecins généralistes ont expliqué les RHD à leur patient (en même temps ou avant la prescription de statine) contre 56% des spécialistes (47% + 9%).

On observe également un faible pourcentage (9%) de situations où les spécialistes expliquent les règles hygiéno-diététiques à leur patient avant d'initier la prescription de statines.

d. Relation entre l'indication et le prescripteur

Dans cette partie, nous cherchons à mettre en évidence le lien qu'il existe entre la spécialité du médecin prescripteur initiant la prescription de l'hypocholestérolémiant et l'indication de ce traitement. On obtient grâce aux résultats de l'enquête le tableau de contingence suivant, en sachant que la ligne « Spécialiste » regroupe les cardiologues, le neurologue et l'endocrinologue :

Table 18 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la relation entre l'indication du traitement par statine et la spécialité du médecin prescripteur

	Traitement d'un excès de cholestérol uniquement	En prévention des accidents cardiovasculaires	Pour éviter la récurrence d'un accident cardiovasculaire	Total lignes
Médecin généraliste	48 = 74%	12 = 18%	5 = 8%	65 = 100%
Spécialiste	6 = 14%	13 = 30%	24 = 56%	43 = 100%
Total colonnes	54	25	29	108

Après réalisation du test de χ^2 on obtient :

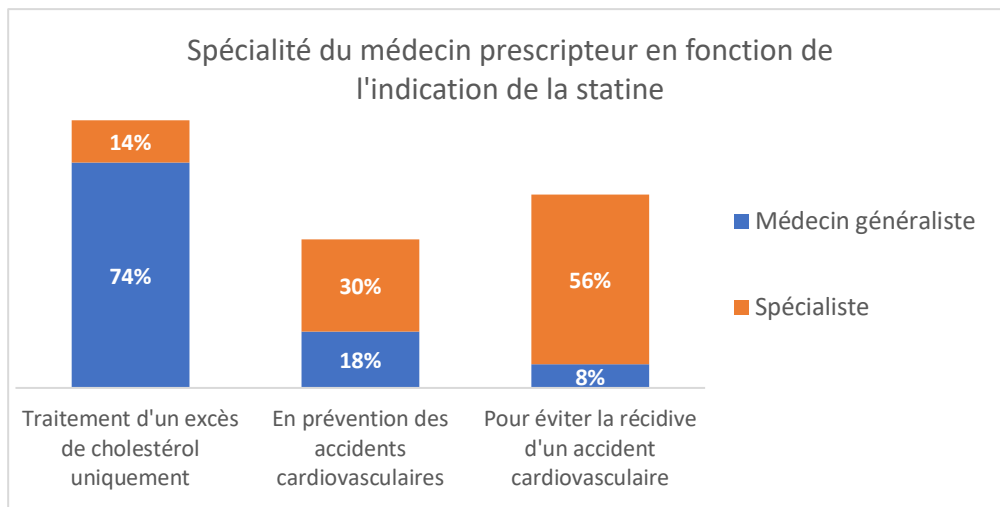
- $Q_{\text{obs}} = 42,43$
- $Q_{\text{table}} = 5,99$
- $p\text{-value} = 6,10 \cdot 10^{-10}$

$Q_{\text{table}} < Q_{\text{obs}}$, H_0 est rejetée et H_1 est acceptée

$p\text{-value} < 0,05$

Par conséquent, il est possible d'affirmer qu'il existe un lien de dépendance statistique entre la spécialité du médecin prescripteur et l'indication du traitement par statine. Ainsi, on peut

dire que l'indication pour laquelle le patient est traité par statine **dépend de la spécialité du médecin prescripteur**.



Graphique 20 : Histogramme représentant les proportions de médecins prescrivant pour une certaine indication en fonction de leur spécialité

Les pourcentages permettent de justifier la probabilité plus importante de se voir prescrire une statine par un médecin généraliste pour l'indication « traitement d'un excès de cholestérol uniquement » (74%). Il en est de même pour un spécialiste qui prescrit de manière plus régulière une statine en prévention secondaire dans l'indication « pour éviter la récurrence d'un accident cardiovasculaire » (56%).

e. Relation entre l'explication des mesures et l'indication

Cette partie permet de démontrer le lien de dépendance existant entre l'indication pour laquelle le patient est traité par statine et si celui-ci a reçu les explications concernant les règles d'hygiène de vie à mettre en place afin de maintenir le taux de LDL-c cible.

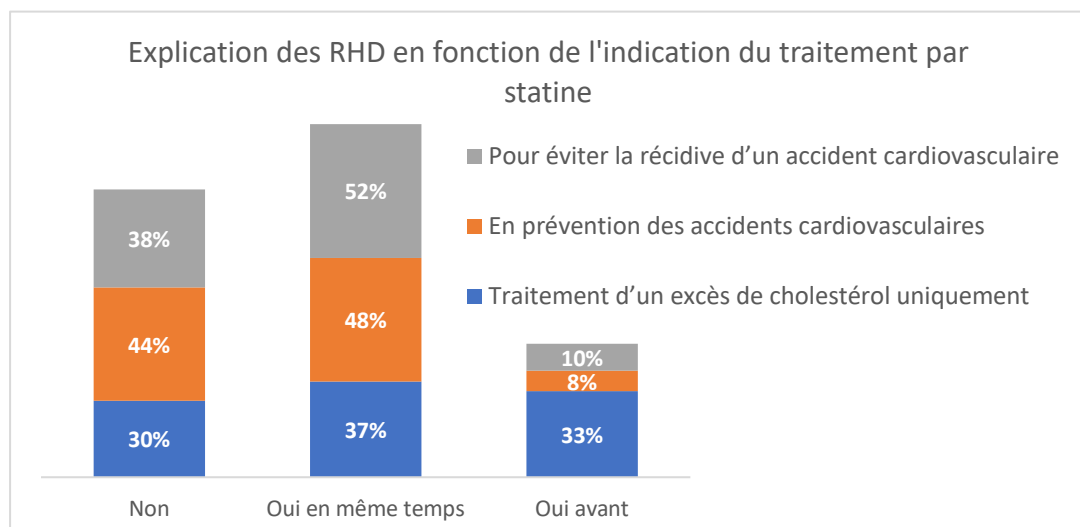
Table 19 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la relation entre l'explication des mesures hygiéno-diététiques et l'indication du traitement par statine

	Non	Oui en même temps	Oui avant	Total lignes
Traitement d'un excès de cholestérol uniquement	16 = 30%	20 = 37%	18 = 33%	54 = 100%
En prévention des accidents cardiovasculaires	11 = 44%	12 = 48%	2 = 8%	25 = 100%
Pour éviter la récurrence d'un accident cardiovasculaire	11 38%	15 = 52%	3 = 10%	29 = 100%
Total colonnes	38	47	23	108

Après réalisation du test de χ^2 on obtient :

- $Q_{\text{obs}} = 9,56$	}	$Q_{\text{table}} < Q_{\text{obs}}$, H_0 est rejetée et H_1 est acceptée
- $Q_{\text{table}} = 9,49$		
- p-value = 0,049		p-value < 0,05

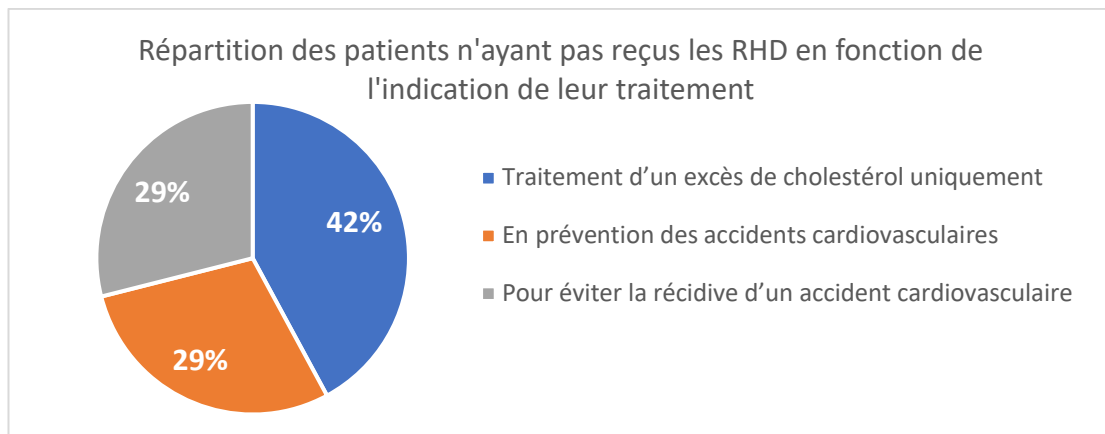
Ce test démontre le lien de dépendance existant entre l'explication ou non des mesures aux patients et l'indication pour laquelle ils sont traités par statine. Ainsi, on peut dire que la probabilité que le patient reçoive les explications concernant les RHD **dépend de l'indication pour laquelle il est traité par la statine.**



Graphique 21 : Histogramme représentant les proportions des cas où les RHD ont été expliquées en fonction de l'indication pour laquelle le patient est traité

Les pourcentages révèlent que **seulement 33% des patients** traités pour une **hypercholestérolémie** isolée ont reçu les **règles hygiéno-diététiques seules avant l'instauration du traitement allopathique par statine**. Ce pourcentage s'élève à 8% seulement dans le cas de la prévention des accidents cardiovasculaires.

Pour ce qui est de la **prévention secondaire** où un traitement médicamenteux est prescrit d'emblée à partir du moment où le LDL-c dépasse 0,55 g/L (Cf Figure 6 page 27), il y a 10% des cas où les RHD ont été mentionnées avant le traitement et donc avant l'accident cardiovasculaire et **38% où elles n'ont pas été expliquées du tout.**



Graphique 22 : Proportions de patients n'ayant pas reçu les explications concernant les RHD en fonction de l'indication de leur traitement par statine

Parmi les 38 patients n'ayant pas reçu les explications concernant les RHD, **42% d'entre eux sont traités pour l'indication d'une hypercholestérolémie isolée**, à priori sans facteurs de risque cardiovasculaire graves.

f. Relation entre les dosage et l'explication des RHD

Il n'est pas possible de conclure grâce au test de χ^2 l'existence d'un possible lien de dépendance entre les cinq dosages de statine et l'explication ou non des règles hygiéno-diététiques. En effet, le nombre de variables concernant les dosages est trop important entraînant des effectifs théoriques trop faibles (inférieurs à 5). Les dosages bas (5 et 10 mg) et les dosages élevés (20, 40 et 80 mg) ont donc été regroupés.

Table 20 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la relation entre l'explication des règles hygiéno-diététiques et le dosage des statines

	Non	Oui en même temps	Oui avant	Total lignes
< 10 mg	20 = 34%	21 = 36%	18 = 31%	59 = 100%
> 20 mg	18 = 37%	26 = 53%	5 = 10%	49 = 100%
Total colonnes	38	47	23	108

Après réalisation du test de χ^2 on obtient :

- $Q_{\text{obs}} = 7,12$

- $Q_{\text{table}} = 5,99$

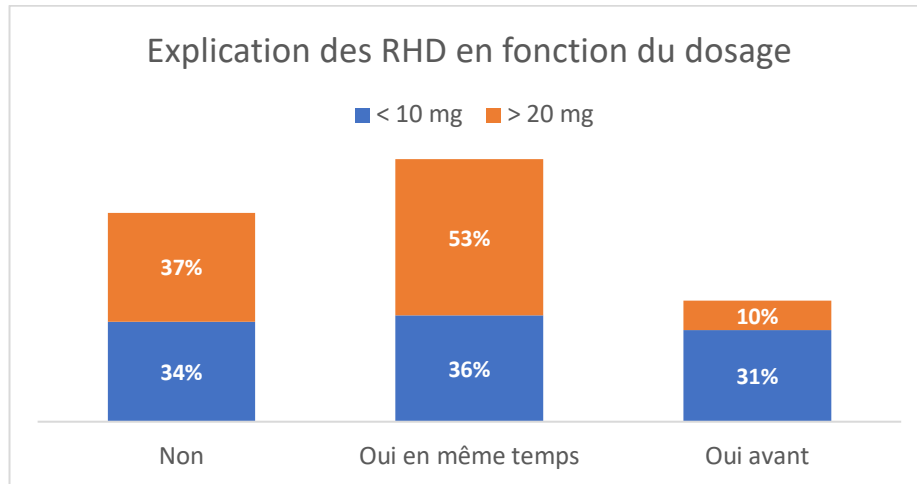
- p-value = 0,03

$Q_{\text{table}} < Q_{\text{obs}}$, H_0 est rejetée et H_1 est acceptée

p-value < 0,05

Les résultats du test de χ^2 montrent qu'il existe un lien statistique entre les dosages faibles ou élevés des statines et l'explication des règles hygiéno-diététiques par le prescripteur.

Ainsi on peut dire que la probabilité que le prescripteur indique les règles hygiéno-diététiques à suivre à son patient et le moment où il les explique **dépend du dosage de la statine**.



Graphique 23 : Histogramme représentant les dosages prescrits en fonction de l'explication des RHD et du moment où celles-ci ont été expliquées

On peut remarquer que les RHD sont expliquées avant la prescription de la statine, principalement dans le cas où les dosages sont inférieurs à 10 mg (31%) alors que ce pourcentage est beaucoup moins élevé lorsqu'il s'agit de hauts dosages (10%). La situation est inversée lorsque les RHD sont expliquées en même temps que la prescription (53% pour des hauts dosages contre 36% pour des bas dosages).

On peut aussi voir que la répartition est quasiment identique entre les bas et hauts dosages (34% contre 37%) dans le cas où les RHD ne sont pas du tout expliquées au patient.

g. Relation entre la molécule prescrite et l'indication

Il n'est pas possible de conclure grâce au test de χ^2 l'existence d'un possible lien de dépendance entre le choix de la molécule prescrite et l'indication du traitement avec l'ensemble des cinq molécules car les effectifs théoriques pour la Fluvastatine et la Pravastatine sont trop faibles.

Le test a donc été réalisé sans ces deux molécules, soit avec **91 réponses**.

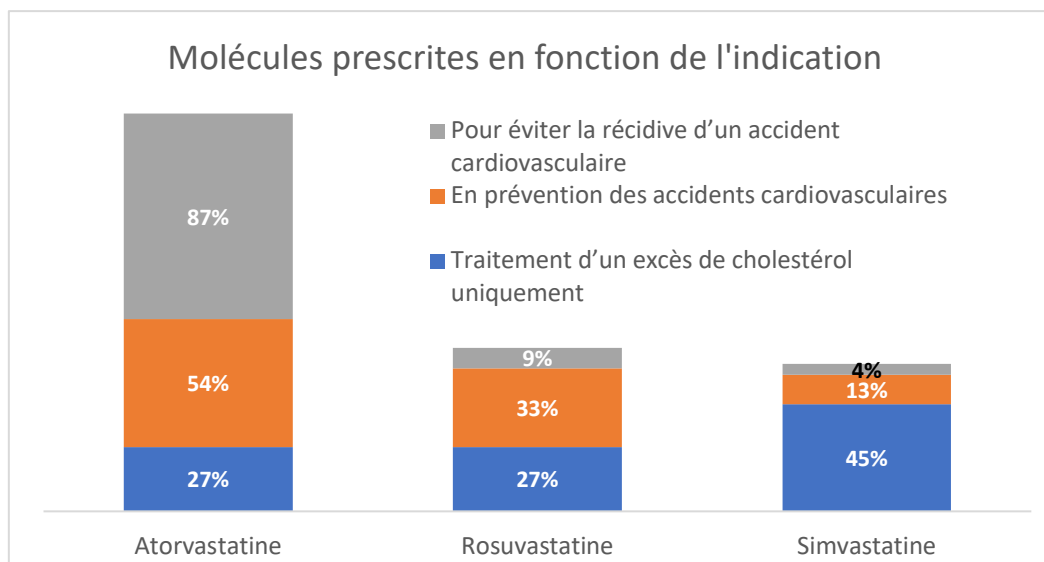
Table 21 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la molécule (Atorvastatine, Rosuvastatine ou Simvastatine) et l'indication du traitement par statine

	Traitement d'un excès de cholestérol uniquement	En prévention des accidents cardiovasculaires	Pour éviter la récurrence d'un accident cardiovasculaire	Total lignes
Atorvastatine	12 = 27%	13 = 54%	20 = 87%	45
Rosuvastatine	12 = 27%	8 = 33%	2 = 9%	22
Simvastatine	20 = 45%	3 = 13%	1 = 4%	24
Total colonnes	44 = 100%	24 = 100%	23 = 100%	91

Après réalisation du test de χ^2 on obtient :

- $Q_{\text{obs}} = 34,24$
 - $Q_{\text{table}} = 9,49$
 - $p\text{-value} = 2,66.10^{-5}$
- $Q_{\text{table}} < Q_{\text{obs}}$, H_0 est rejetée et H_1 est acceptée
- $p\text{-value} < 0,05$

Ce test démontre le lien de dépendance statistique existant entre le choix de la molécule et l'indication pour laquelle elles sont prescrites. Ainsi, on peut dire que la probabilité que le patient reçoive de l'Atorvastatine, de la Rosuvastatine ou de la Simvastatine **dépend de l'indication pour laquelle il est traité par la statine.**



Graphique 24 : Histogramme représentant les molécules prescrites (Atorvastatine, Rosuvastatine et Simvastatine) en fonction de l'indication du traitement

On peut observer que parmi ces trois molécules, **l'Atorvastatine est la molécule la plus prescrite dans le cadre de la prévention secondaire (87%)** et en prévention des accidents

cardiovasculaires chez une personne à risques (54%). Pour traiter une hypercholestérolémie isolée, c'est la Simvastatine qui est la plus souvent retrouvée sur les ordonnances (45%).

h. Relation entre le prescripteur et le suivi des RHD

Nous cherchons ici à démontrer s'il existe un lien de dépendance statistique entre la spécialité du médecin prescripteur et le suivi des règles hygiéno-diététiques.

Ainsi le tableau de contingence ne tient compte que des patients ayant reçus les explications concernant les RHD, soit **70 patients**. La ligne « Spécialiste » regroupe les cardiologues, le neurologue et l'endocrinologue.

Table 22 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la relation entre le suivi des règles hygiéno-diététiques et la spécialité du médecin prescripteur

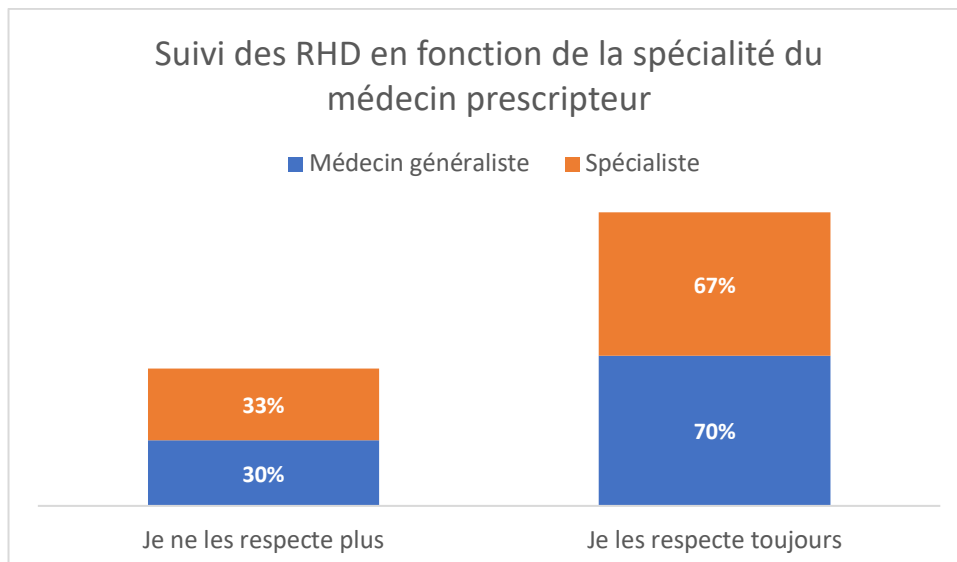
	Je les respecte plus	Je les respecte toujours	Total lignes
Médecin généraliste	14 = 30%	32 = 70%	46 = 100%
Spécialiste	8 = 37%	16 = 67%	24 = 100%
Total colonnes	22	48	70

Après réalisation du test de χ^2 on obtient :

- $Q_{\text{obs}} = 0,06$	}	$Q_{\text{table}} > Q_{\text{obs}}$, H_0 ne peut être rejetée
- $Q_{\text{table}} = 3,84$		
- $p\text{-value} = 0.80$		

Les résultats du test de χ^2 montrent qu'il n'existe **pas de lien de dépendance statistique** entre le fait que les patients respectent toujours les règles ou non et la spécialité du médecin ayant initié le traitement par statine.

Ainsi, la probabilité que le patient continue ou non de suivre les règles hygiéno-diététiques au long terme **ne dépend pas de la spécialité du médecin** ayant initié son traitement.



Graphique 25 : Histogramme représentant les proportions des cas où les RHD sont encore suivies ou non au moment où le questionnaire est rempli par le patient en fonction de la spécialité du médecin prescripteur

On observe que la proportion de personne respectant toujours actuellement les règles hygiéno-diététiques est **quasiment identique qu'elles aient été expliquées par le médecin spécialiste ou par le généraliste** (67% contre 70%).

i. Relation entre l'indication et le suivi des RHD

Cette partie permet de chercher l'existence d'un lien de dépendance entre l'indication pour laquelle le patient est traité par statine et le suivi des RHD. Tout comme la partie précédente, le tableau de contingence ne tient compte que des patients à qui les RHD ont été expliquées, soit **70 patients**.

Les indications ont été regroupées en 2 catégories afin d'avoir des effectifs théoriques supérieurs ou égaux à 5 et donc pouvoir réaliser le test de χ^2 :

- Prévention primaire = « Traitement d'un excès de cholestérol uniquement » et « En prévention des accidents cardiovasculaires »
- Prévention secondaire = « Pour éviter la récurrence d'un accident cardiovasculaire ».

Table 23 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la relation entre le suivi des règles hygiéno-diététiques et l'indication du traitement par statine

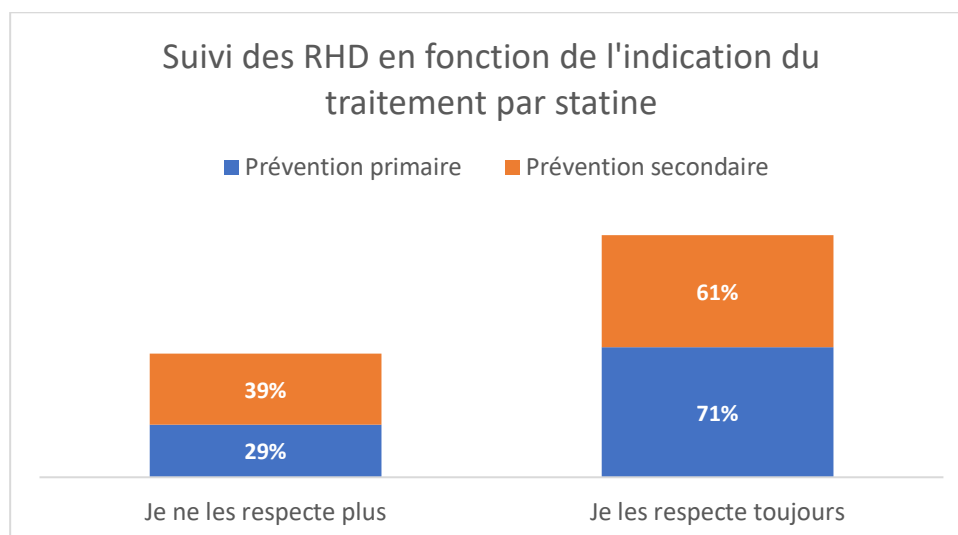
	Je ne les respecte plus	Je les respecte toujours	Total lignes
Prévention primaire	15 = 29%	37 = 71%	52 = 100%
Prévention secondaire	7 = 39%	11 = 61%	18 = 100%
Total colonnes	22	48	70

Après réalisation du test de χ^2 on obtient :

- $Q_{\text{obs}} = 0,63$	}	$Q_{\text{table}} > Q_{\text{obs}}$, H_0 ne peut être rejetée
- $Q_{\text{table}} = 3,84$		
- $p\text{-value} = 0,42$		$p\text{-value} > 0,05$

Les résultats du test de χ^2 ne permettent pas d'affirmer qu'il existe un lien de dépendance statistique entre le fait que les patients respectent toujours les règles ou non et l'indication du traitement par statine, soit le type de prévention cardiovasculaire.

Ainsi, il est impossible de conclure sur la probabilité que le patient continue ou non de suivre les règles hygiéno-diététiques au long terme **dépende du type de prévention cardiovasculaire** pour lequel il est traité.



Graphique 26 : Histogramme représentant les proportions des cas où les RHD sont encore suivies ou non au moment où le patient remplit le questionnaire en fonction du type de prévention cardiovasculaire pour laquelle la statine a été indiquée

D'après les résultats de l'étude, on observe que la majorité des patients à qui l'on a expliqué les RHD les respectent toujours quelle que soit l'indication de leur traitement, en prévention primaire ou secondaire (71% contre 61%).

j. Relation entre la molécule et les effets indésirables

Il n'est pas possible de conclure grâce au test de χ^2 l'existence d'un possible lien de dépendance statistique entre le choix de la molécule et la présence d'effets indésirables avec l'ensemble des cinq molécules.

En effet, les effectifs théoriques pour la **Fluvastatine** sont trop faibles. Le test a donc été réalisé sans les effectifs de cette molécule, soit avec un total de **104 réponses**.

Table 24 : Table des effectifs et des pourcentages représentant la relation entre la présence d'effets indésirables et la molécule prescrite (sauf Fluvastatine)

	Effets indésirables	Pas d'effets indésirables	Total lignes
Atorvastatine	25 = 56%	20 = 44%	45 = 100%
Pravastatine	9 = 69%	4 = 31%	13 = 100%
Rosuvastatine	10 = 45%	12 = 55%	22 = 100%
Simvastatine	11 = 46%	13 = 54%	24 = 100%
Total colonnes	55	49	104

Après réalisation du test de χ^2 on obtient :

- $Q_{\text{obs}} = 2,49$

- $Q_{\text{table}} = 7,81$

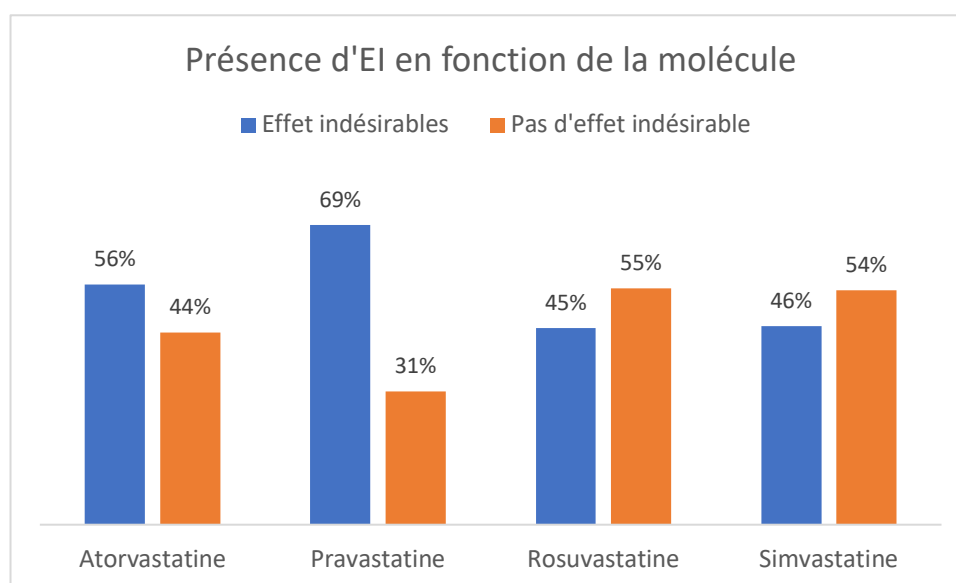
- $p\text{-value} = 0,48$

$Q_{\text{table}} > Q_{\text{obs}}$, H_0 ne peut être rejetée

$p\text{-value} > 0,05$

Les résultats du test de χ^2 ne permettent pas d'affirmer qu'il existe un lien de dépendance statistique entre la présence d'effets indésirables et la molécule prescrite pour l'Atorvastatine, la Pravastatine, la Rosuvastatine et la Simvastatine.

Ainsi, il est impossible de conclure sur la probabilité que le patient présente des effets indésirables liés à la prise de statine dépende de la molécule par laquelle il est traité.



Graphique 27 : Histogramme représentant les proportions de présence d'effets indésirables en fonction de la molécule (sauf Fluvastatine) par laquelle le patient est traité

On peut tout de même remarquer qu'en proportions, la **Pravastatine** est responsable du pourcentage le plus élevé d'effets indésirables (dans 69% des cas). Pour les autres molécules (Atorvastatine, Rosuvastatine et Simvastatine), l'apparition ou non d'effets indésirables est répartie de façon quasi identique.

k. Relation entre les effets indésirables et l'observance

Il n'est pas possible de conclure grâce au test de χ^2 l'existence d'un possible lien de dépendance entre la présence d'effets indésirables et l'observance du traitement par statine car les effectifs de patients ayant arrêté leur traitement sont trop faibles.

Cependant, il est notable de constater que les cinq patients ayant **arrêté leur traitement** par statine **souffraient tous d'effets indésirables de type musculaire** (crampes, douleurs musculaires, tendinites).

C. Discussion

1) Discussion des résultats

a. Profils des patients

On peut remarquer l'existence d'un profil de patient comparable entre les données récoltées concernant :

- Le profil des patients à qui l'on a expliqué les RHD avant la prescription de statine (Graphique 16 page 71)
- Le profil des patients ne respectant plus les RHD (Graphique 18 page 72)

Il s'agit de patients âgés de moins de 65 ans, en activité professionnelle, traités depuis une période assez courte (1 à 5 ans). Le prescripteur ayant initié leur traitement hypocholestérolémiant est généralement le médecin généraliste pour l'indication d'un excès de cholestérol isolé.

Il est concevable d'énoncer que ce sont majoritairement les **mêmes patients** à qui les **RHD** ont été expliquées selon les recommandations, **avant de prescrire un hypocholestérolémiant et ont arrêté de les suivre ultérieurement**. Cela pourrait possiblement se produire dans deux situations. Soit après que la statine ait été initiée par défaut d'efficacité des RHD seules ou soit avant la prescription de statine lorsque l'application des règles est trop complexe et chronophage et ont été arrêtées rapidement, obligeant ainsi la prescription d'un substitut médicamenteux.

Le profil des patients à qui les règles n'ont pas du tout été expliquées (Graphique 14 page 70) correspond à des femmes retraitées âgées de plus de 65 ans qui sont principalement traitées dans le cadre d'un excès de cholestérol isolé. Ainsi, on pourrait déduire qu'il s'agit de cette catégorie de patients, tout en tenant compte de leur risque cardiovasculaire grâce à l'outil SCORE (Figure 4 et Figure 5 pages 25 et 26), **à qui les règles hygiéno-diététiques pourraient substituer le médicament hypocholestérolémiant.**

Par conséquent, il pourrait être envisageable de **diminuer la prescription des statines chez ces deux profils de patients** en augmentant l'initiation, l'application et le suivi des règles hygiéno-diététiques.

b. Liens entre le prescripteur, l'indication du traitement et l'explication des règles hygiéno-diététiques

Dans 44% des cas (Graphique 19 page 73), les médecins spécialistes ne mettent pas en place les règles hygiéno-diététiques chez les patients à qui ils ont prescrit des statines. Pourtant dans 56% des situations (Graphique 20 page 75), ils prescrivent dans le cadre de la prévention secondaire, pour éviter la récurrence d'un accident cardiovasculaire.

Il y a donc pour 38% des patients (Graphique 21 page 76) une **prise en charge majoritairement allopathique alors qu'ils sont traités pour une indication à haut risque** qui nécessiterait des mesures d'hygiène de vie pour renforcer la prévention cardiovasculaire.

Cela est cohérent avec la proportion de 9% (Graphique 19 page 73), retrouvée dans les cas où les spécialistes ont expliqué les RHD avant d'instaurer l'hypocholestérolémiant car ils prescrivent majoritairement une fois que le premier accident cardiovasculaire a eu lieu.

Peut-être que les spécialistes prescrivent principalement à court/moyen terme dans l'attente d'un suivi plus poussé coordonné par le médecin traitant avec l'explication des règles hygiéno-diététiques en lien avec d'autres intervenants de santé en ville (pharmacien, nutritionniste, diététicien...).

On retrouve seulement 33% des situations où les patients traités dans le cadre d'une hypercholestérolémie isolée ont reçu les explications concernant les RHD avant la prescription de la statine (Graphique 21 page 76).

De plus, la répartition des patients n'ayant pas reçus les explications concernant les RHD montre que dans la majeure partie des cas (42%), il s'agit également de patients traités dans le cadre d'une hypercholestérolémie isolée (Graphique 22 page 77).

Cependant, selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (6), à moins que les niveaux de LDL-c soient très élevés et que le risque évalué par SCORE soit très important (Cf Figure 4 et Figure 5 pages 25 et 26), les règles hygiéno-diététiques doivent être instaurées seules en prévention primaire, habituellement pendant au moins trois mois avant d'ajouter un traitement médicamenteux (9).

Il y a hypothétiquement une majorité des 77% de cas restant où les RHD auraient pu être instaurées seules en première intention pendant trois mois avant de prescrire les statines.

c. Lien entre le dosage du médicament et l'explication des RHD

Les relations que nous avons pu observer entre les dosages du médicament et l'explication des RHD (Graphique 23 page 77) montrent que lorsque des hauts dosages sont prescrits, l'explication des RHD survient rarement avant la prescription de statines (10%). Or ce sont des hauts dosages qui sont utilisées en prévention secondaire (44). Cela confirme le fait que **lors d'une prescription en prévention secondaire par un spécialiste, l'explication des règles hygiéno-diététiques survient rarement avant la prescription de la statine.**

Cependant, ces résultats ne dépendent pas seulement du dosage de la statine mais pourrait également être en corrélation avec la pharmacocinétique de cette molécule (Cf Table 8 page 46). Par exemple, le dosage maximal de l'Atorvastatine (80 mg) est quatre fois plus élevé que celui de la Rosuvastatine (20 mg). Ainsi, un faible dosage d'Atorvastatine ne correspond pas au même grammage que celui de la Rosuvastatine. La corrélation faite entre le dosage de la statine et l'explication des RHD est donc à interpréter avec précautions.

d. Lien entre la molécule et l'indication du traitement

On peut observer (Graphique 24 page 79) que l'**Atorvastatine**, normalement non recommandée **en prévention secondaire** (selon l'AMM = Autorisation de mise sur le marché) (Cf Table 9 page 48) est pourtant majoritairement prescrite pour cette indication (87%). La Rosuvastatine est également régulièrement prescrite en prévention secondaire (9%) sans la recommandation pour cette indication (selon l'AMM). Les autres molécules normalement indiquées en prévention secondaire sont prescrites de façon moins importante que l'Atorvastatine, notamment la Simvastatine (4%), pour cette indication.

Cela peut s'expliquer par la fiche BUM (Bon Usage des Médicaments) de la HAS (Haute Autorité de Santé) de 2012 indiquant les statines les plus efficaces selon les indications. Il est en effet inscrit que pour réduire le LDL-c de plus de 40% chez un patient à haut risque cardiovasculaire, l'Atorvastatine 80 mg ou la Rosuvastatine 20 mg sont **les plus efficaces**

malgré le fait qu'elles ne soient pas indiquées en prévention secondaire (56). Cependant, cette fiche se base sur d'anciennes recommandations françaises de prise en charge des dyslipidémies qui ont été mises à jour en mars 2017 puis abrogées en novembre 2018 pour cause de non-respect des liens d'intérêt de certains experts (45).

e. Liens entre le prescripteur, l'indication du traitement et le suivi des règles hygiéno-diététiques

Les tests de χ^2 réalisés sur le suivi des RHD en fonction du prescripteur et de l'indication du traitement ne démontrent pas qu'il existe de lien de dépendance statistique entre ces différentes variables. Cependant, au vu des résultats, il serait possible tout de même de conclure que le respect ou non des mesures d'hygiène de vie ne dépend pas des causes et des conditions de l'initiation du traitement.

Elles peuvent cependant dépendre du profil des patients suivant ce traitement par statine et de leurs caractéristiques notamment en matière d'âge ou d'activité professionnelle (Graphique 17 et Graphique 18 pages 72 et 72). Ainsi, pour améliorer l'observance de ces règles il faudrait développer l'accompagnement des patients après la mise en place de leur traitement hypocholestérolémiant, grâce notamment à d'autres professions médicales et paramédicales (médecins généralistes, infirmiers, pharmaciens, diététiciens...).

f. Liens entre les effets indésirables, les molécules et l'observance

Molécules et effets indésirables

Pour établir un réel lien entre la présence d'effets secondaires et les cinq molécules prescrites, il serait intéressant de se pencher sur la fréquence d'apparition de ces effets secondaires grâce à un nombre plus important de retours patient.

Effectivement, avec seulement 4 patients traités par Fluvastatine, il n'est pas possible de prouver la proportion d'effets secondaires dont cette molécule est responsable. Il en est de même pour la Pravastatine qui semble exposer fréquemment aux effets indésirables (69% des cas), mais avec un faible nombre de réponse il est également difficile d'affirmer cette hypothèse (Graphique 27 page 83).

Cependant, il semblerait que les molécules **lipophiles** prescrites à haute dose (Atorvastatine, Fluvastatine et Simvastatine) soient responsables d'une élévation plus importante des CPK (effets indésirables musculaires). Tandis que les augmentations des transaminases (effets indésirables hépatiques) sont plus problématiques lorsque le patient est traité par une statine **hydrophile** à haute dose (Pravastatine et Rosuvastatine) (45).

Dans tous les cas, les effets indésirables sont **dose-dépendants**, et semblent être réduits grâce à la **prise alternée** de la molécule (42) comme le font remarquer les patients à la question 19 de l'enquête (Table 16 page 69).

Il y aurait peut-être un lien à prouver sur une plus grande population entre la présence d'effets indésirables et le fait que la **Pravastatine** et la **Fluvastatine** soient les molécules le moins souvent prescrites (Graphique 2 page 62).

Observance du traitement et effets indésirables

Le lien entre l'observance du traitement, notamment l'arrêt du traitement, et la présence d'effets indésirables liés à la prise de statine n'a pas pu être démontré car un nombre suffisant de questionnaires n'a pas pu être distribué aux patients ne prenant plus leur traitement. Ils sont en effet moins identifiables que ceux à qui on délivre le traitement à base de statine.

Cependant, selon l'étude française de 2013 (31) on peut supposer que bon nombre de patients auraient l'intention de suspendre leur traitement.

2) Limites et biais de cette étude

Du fait d'un questionnaire écrit, celui-ci n'a pas pu être distribué à certains patients pour qui la compréhension est compliquée (âge très avancé, surdité, sénilité, ou étrangers). Du point de vue de la distribution du questionnaire, il a été difficile de cibler les patients ayant arrêté leur traitement par eux-mêmes pour trois raisons :

- Nous n'avons pas pensé à proposer le questionnaire au comptoir puisque l'on ne délivrait pas le médicament à l'instant présent ;
- Les patients ont refusé de répondre au questionnaire sachant qu'ils ne respectaient pas les recommandations médicales ;
- Le traitement n'est plus prescrit aux patients.

Après recueil de toutes les enquêtes, nous remarquons que certaines questions auraient pu être améliorées :

- Il aurait fallu une case « Je ne sais pas » à la question « Votre cholestérolémie s'est-elle améliorée ? » et « Ces améliorations de la cholestérolémie sont apparues au bout de combien de temps ? » car les patients ne connaissent pas forcément l'évolution de leur cholestérolémie (début de traitement, ou ignorance de leurs valeurs biologiques),

donc ils ont coché des cases sans vraiment être sûre de leur réponse. Ces questions n'ont donc pas été traitées dans l'analyse des résultats ;

- Les patients discernent mal l'indication de leur traitement en prévention primaire entre « hypercholestérolémie uniquement » et « en prévention d'un accident cardiovasculaire » ;
- La question 18 a souvent été mal comprise, beaucoup de patients y ont répondu alors qu'ils prennent correctement leur traitement ;
- Une question sur la confiance que porte le patient aux statines aurait pu être ajoutée ;
- Une question demandant des précisions sur les raisons ayant poussées le patient à arrêter de suivre les RHD aurait pu être également ajoutée.

Par ailleurs, il est difficile pour l'analyse et la discussion du questionnaire de savoir si les règles hygiéno-diététiques seules auraient pu suffire en première ligne de traitement sans connaître le SCORE du patient (Cf Figure 4 page 25) et donc son objectif LDL-c (Cf Figure 5 page 26).

Dans certaines situations, l'enquête ne dispose pas suffisamment de réponses pour réaliser le test de χ^2 . Les effectifs théoriques calculés étaient trop faibles (inférieurs à 5) ou la p-value était trop élevée pour montrer les liens de dépendance dans ces situations :

- Lien entre le prescripteur et le suivi des RHD ;
- Lien entre l'indication du traitement et le suivi des RHD ;
- Lien entre la molécule prescrite et la présence d'effets indésirables ;
- Lien entre le dosage de la statine et l'explication ou non des RHD ;
- Lien entre l'évolution du dosage de la statine (augmentation, diminution ou pas de changement de dosage) et le suivi des règles hygiéno-diététiques ou leur arrêt.

Conclusion

Les statines font partie intégrante de la prise en charge des dyslipidémies et du risque cardiovasculaire. Elles tiennent la place du **traitement allopathique de première intention**, utilisées en monothérapie avant d'être éventuellement associées à d'autres molécules hypocholestérolémiantes en cas de manque d'efficacité. Les statines, tout comme les autres hypolipémiants, **doivent être associées à des règles d'hygiène de vie** et ce qu'importe le niveau de risque cardiovasculaire. Ces mesures visent à lutter contre les facteurs extérieurs intervenant dans la physiopathologie de l'athérosclérose.

D'après les résultats de cette enquête, **plus d'un tiers des patients traité par statine ne reçoit pas les règles hygiéno-diététiques**. Par le biais de ces recommandations, les médecins pourraient renforcer l'impact positif sur la prévention cardiovasculaire. Ils pourraient éventuellement dans certaines situations éviter la prescription de cet hypolipémiant. En effet, ces situations arrivent le plus souvent dans le cadre de la prise en charge d'une hypercholestérolémie isolée sans risque cardiovasculaire important. Néanmoins dans ce cas de figure, les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie préconisent la mise en place des **règles hygiéno-diététiques seules** en première intention.

Il existe potentiellement plusieurs raisons pouvant expliquer le manque d'éducation des patients au sujet des règles hygiéno-diététiques de prévention cardiovasculaire. L'âge moyen des personnes traitées par statines est assez avancé, pouvant engendrer des problèmes de compréhension, d'audition, et parfois associé à des problèmes locomoteurs provoquant une impotence à l'activité physique. Il est également important d'**accompagner** les patients dans le suivi de ces mesures d'hygiène de vie. Il peut être aussi délicat pour un spécialiste d'initier un traitement immédiat par statine post accident cardiovasculaire tout en sachant qu'il ne suivra son patient par la suite qu'une seule fois par an.

Il pourrait être intéressant de mettre en place une **coordination** entre les médecins hospitaliers, les médecins de ville et les équipes officinales ainsi que les laboratoires pharmaceutiques responsables de la formation médicale. Ainsi on redonnerait une place aux règles hygiéno-diététiques dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie et du risque cardiovasculaire. Favoriser l'**éducation thérapeutique** permettrait une meilleure **implication** du patient en le responsabilisant sur sa prise en charge.

Pourrions-nous observer une diminution du nombre de prescriptions de statines en optimisant les recommandations de la prise en charge cardiovasculaire et l'éducation thérapeutique ?

Références bibliographiques

1. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, Pelizzari PM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3·0 million participants. *Lancet Lond Engl*. 12 févr 2011;377(9765):578-86.
2. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl*. 8 oct 2016;388(10053):1659-724.
3. Lecoffre C, Perrine A, Blacher J, Olié V. Cholestérol LDL chez les adultes en France métropolitaine : concentration moyenne, connaissance et traitement en 2015, évolutions depuis 2006. *Bull Epidemiol Hebd*. 6 nov 2018;(37):710-8.
4. Pascaud M, Rouffy J. Cholestérol. In: *Encyclopædia Universalis*.
5. Cosson A, Rouffy J. Sang - Composition et propriétés. In *Encyclopædia Universalis*;
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1 janv 2020;41(1):111-88.
7. Dulac M, Sanandedji E, Zimmer L. Biochimie : Réussir l'internat en Pharmacie. De Boeck supérieur; 2018. 242 p.
8. Capron L. ATHÉROSCLÉROSE. In *Encyclopædia Universalis*;
9. Adham S, Miranda S, Doucet J, Lévesque H, Benhamou Y. Statines en prévention primaire des événements cardiovasculaires. *Rev Médecine Interne*. janv 2018;39(1):42-9.
10. Baudet M, Daugareil C, Ferrieres J. Prévention des maladies cardiovasculaires et règles hygiéno-diététiques. *Ann Cardiol Angéiologie*. 1 avr 2012;61(2):93-8.
11. Buckland G, Gonzalez CA, Agudo A, Vilardell M, Berenguer A, Amiano P, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Risk of Coronary Heart Disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 15 déc 2009;170(12):1518-29.
12. Serra-Majem L, Trichopoulou A, de la Cruz JN, Cervera P, Álvarez AG, La Vecchia C, et al. Does the definition of the Mediterranean diet need to be updated? *Public Health Nutr*. oct 2004;7(7):927-9.
13. Cornet P, Masseboeuf N. Le guide de l'alimentation équilibrée : mieux manger sans se compliquer la vie. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2008.
14. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. mai 1997;65(5 Suppl):1645S-1654S.
15. Marchand V. Les gras trans : Ce que les médecins devraient savoir. *Paediatr Child Health*. 2010;15(6):376-8.

16. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* janv 1999;69(1):30-42.
17. Theuvsen E, Mensink RP. Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. *Physiol Behav.* 23 mai 2008;94(2):285-92.
18. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the Amount and Intensity of Exercise on Plasma Lipoproteins. *N Engl J Med.* 7 nov 2002;347(19):1483-92.
19. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Atherosclerosis.* oct 2016;253:281-344.
20. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med.* 1 oct 2003;37(4):283-90.
21. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: Results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1 juill 2011;85(1):9-28.
22. Fumeron F, Bard J-M, Vergès B, Paillard F, Lecerf J-M. Phytostérols : un point sur les recommandations de l'ANSES. *Cah Nutr Diététique.* 1 sept 2015;50(4):209-14.
23. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: Focus on dietary proteins. *Atherosclerosis.* 1 mars 2009;203(1):8-17.
24. Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz : Guide Pratique Des Médicaments - 2016. 35ème édition. Maloine; 2015. 1940 p.
25. Georget A, Quark Productions, ARTE G.E.I.E. Film Documentaire - Cholestérol : le grand bluff. Arte. 2016.
26. Gu Q, Kit BK. Prescription Cholesterol-lowering Medication Use in Adults Aged 40 and Over: United States, 2003–2012. 2014;(177):8.
27. Roth GA, Fihn SD, Mokdad AH, Aekplakorn W, Hasegawa T, Lim SS. High total serum cholesterol, medication coverage and therapeutic control: an analysis of national health examination survey data from eight countries. *Bull World Health Organ.* févr 2011;89:92-101.
28. Assurance Maladie. Usage des statines : une structure de consommation à améliorer, un potentiel d'économies majeur pour le système de soins. 2013.
29. Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2020. 2019.
30. Le Moniteur des Pharmacies, Pharmastat. Les génériques en Octobre 2020. *Le Moniteur des Pharmacies.* 12 déc 2020;(3348).
31. Saib A, Sabbah L, Perdrix L, Blanchard D, Danchin N, Puymirat E. Evaluation of the

impact of the recent controversy over statins in France: The EVANS study. *Arch Cardiovasc Dis.* oct 2013;106(10):511-6.

32. Farnier M. Histoire des statines. *Médecine Mal Métaboliques.* oct 2013;7(5):407-12.
33. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atheroscler Suppl.* oct 2004;5(3):67-80.
34. Lanchote VL, Rocha A, de Albuquerque FU, Coelho EB, Bonato PS. Stereoselective analysis of fluvastatin in human plasma for pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B Biomed Sci App.* 5 déc 2001;765(1):81-8.
35. Casar Z. Procédé de synthèse d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Ljubljana; WO/2007/039287, 2007.
36. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011. p. CD004816.pub4.
37. Istvan ES. Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase. *Science.* 11 mai 2001;292(5519):1160-4.
38. Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique. *Traité de chimie thérapeutique. Vol. 4: Médicaments en relation avec des systèmes hormonaux.* Paris: Tec & Doc Lavoisier [u.a.]; 1995. 842 p.
39. Bellosa S, Paoletti R, Corsini A. Safety of Statins: Focus on Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Circulation.* 15 juin 2004;109(23_suppl_1):III-50-III-57.
40. Vidal : le dictionnaire des médicaments. 2018.
41. Duriez P, Fruchart J-C, E.U. Statines. In: *Encyclopædia Universalis.*
42. Matalka MS, Ravnar MC, Deedwania PC. Is alternate daily dose of atorvastatin effective in treating patients with hyperlipidemia? The Alternate Day Versus Daily Dosing of Atorvastatin Study (ADDAS). *Am Heart J.* oct 2002;144(4):674-7.
43. Agresti A. *An Introduction to Categorical Data Analysis.* John Wiley & Sons; 2018. 400 p.
44. Haute Autorité de Santé. Fiche BUM - Prévention cardiovasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficience. 2012.
45. Haute Autorité de Santé. Dyslipidémies : face au doute sur l'impartialité de certains de ses experts, la HAS abroge sa recommandation. 2018.
46. Dale KM, White CM, Henyan NN, Kluger J, Coleman CI. Impact of Statin Dosing Intensity on Transaminase and Creatine Kinase. *Am J Med.* 1 août 2007;120(8):706-12.

Annexes

	Magnitude of the effect	Level
Lifestyle interventions to reduce TC and LDL-C levels		
Avoid dietary trans fats	++	A
Reduce dietary saturated fats	++	A
Increase dietary fibre	++	A
Use functional foods enriched with phytosterols	++	A
Use red yeast rice nutraceuticals	++	A
Reduce excessive body weight	++	A
Reduce dietary cholesterol	+	B
Increase habitual physical activity	+	B
Lifestyle interventions to reduce TG-rich lipoprotein levels		
Reduce excessive body weight	+	A
Reduce alcohol intake	+++	A
Increase habitual physical activity	++	A
Reduce total amount of dietary carbohydrates	++	A
Use supplements of n-3 polyunsaturated fats	++	A
Reduce intake of mono- and disaccharides	++	B
Replace saturated fats with mono- or polyunsaturated fats	+	B
Lifestyle interventions to increase HDL-C levels		
Avoid dietary trans fats	++	A
Increase habitual physical activity	+++	A
Reduce excessive body weight	++	A
Reduce dietary carbohydrates and replace them with unsaturated fats	++	A
Modest consumption in those who take alcohol may be continued	++	B
Quit smoking	+	B

Annexe 1 : Impact des RHD sur les concentrations plasmatiques de lipides

Magnitude of effect = ampleur de l'effet (+++ = effets marqués, ++ = effets moins prononcés, + = effets légers, - = non efficace) / Level of evidence = niveau de preuve qui se réfère à l'impact de chaque modification alimentaire sur le niveau plasmatique d'une classe de lipoprotéine spécifique.

(6)

Effets favorables d'une alimentation saine	Effets favorables de l'activité physique
- Diminution du poids et réduction des taux de cholestérol total et LDL-C par la restriction calorique et/ou par la moindre consommation de certaines graisses, en particulier charcuteries, beurre, viandes grasses ; - Réduction du taux des triglycérides par les oméga 3 ; - Augmentation du taux de HDL-C par le vin et les oméga 3 ; - Diminution de la tension artérielle par la réduction des sucres et boissons sucrées, et par une alimentation riche en légumes et modérée en sel, cette modération profitant à tous, plus ou moins selon la génétique ; - Effets anti-inflammatoire et <u>anti-agrégant</u> plaquettaire des AG oméga 3 ; - Effets (controversés) anti-arythmiques des AG oméga 3 et augmentation de la variabilité sinusale ; - Effets favorables sur la fonction endothéliale des antioxydants et des AG oméga 3 ; - Diminution du risque de développement du diabète de type 2 par une bonne hygiène de vie globale.	- Diminution de la fréquence cardiaque de repos et à l'effort ; - Diminution de la tension artérielle, surtout diurne ; - Diminution du stress ; - Augmentation nette du taux de HDL-C si la durée de l'exercice correspond à une dépense énergétique supérieure à 1000 kcal/semaine ; - Diminution du risque de survenue d'un diabète ; - Diminution du risque de développement d'une obésité si un régime alimentaire adéquat est initié parallèlement. Et maintenir chez les jeunes adultes une activité physique au long cours limite la prise de poids ultérieure ; - Diminution de l'adhésivité et <u>agréabilité</u> plaquettaire, du taux de fibrinogène, de la viscosité sanguine et de l'inflammation ; - Amélioration de la fonction endothéliale.

Annexe 2 : Mécanismes incriminés dans les effets favorables de prévention cardiovasculaire par l'alimentation de type régime méditerranéen et de l'activité physique

(10)

Huiles	Acides gras saturés	Acides gras mono-insaturés	Acides gras polyinsaturés	
		Acide oléique (oméga-9)	Acide linoléique (oméga-6)	Acide alpha-linolénique (oméga-3)
Olive		*		
Arachide		*		
Colza		*		*
Sésame		*		
Tournesol			*	
Soja			*	*
Maïs			*	
Noix			*	*
Carthame			*	
Pépin de raisin			*	
Germe de blé				*
Palme	*	*		
Palmiste	*			
Coprah	*			
Primevère		*	*	*
Isio 4		*	*	*
Isio Protect		*	*	*

Annexe 3 : Composition des huiles végétales en acides gras
Table disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/nutrition/corps-aliments/lipides-energie.html>

	Acide gras	Référence nutritionnelle
AG indispensables	Acide linoléique	4 %
	Acide α-linolénique	1 %
	Acide docosahexaénoïque, DHA	250 mg
AG non indispensables	Acide eicosapentaénoïque, EPA	250 mg
	Acides laurique + myristique + palmitique	≤ 8 %
	Acides gras saturés totaux	≤12 %
	Acide oléique	15-20 %

Annexe 4 : Références nutritionnelles en acides gras pour l'adulte consommant 2000 kcal par jour
Table disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>

Suivi des patients traités par statines à l'officine

Bonjour, je suis étudiante à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Rennes 1 et dans le cadre de ma thèse de Docteur en Pharmacie, je réalise une étude sur la prise des statines dans le traitement des hypercholestérolémies par les patients à l'officine.

Je vous remercie de prendre quelques instants pour répondre à ce questionnaire afin de me permettre de réaliser mon étude.

Question 1

Vous êtes : ☐ Un homme ☐ Une femme

Question 2

Quel âge avez-vous ?

- ☐ Moins de 25 ans
- ☐ Entre 25 et 45 ans
- ☐ Entre 45 et 65 ans
- ☐ Plus de 65 ans

Question 3

Dans quelle catégorie socio-professionnelle vous situez-vous ?

- ☐ Agriculteur exploitant
- ☐ Artisan, commerçant, chef d'entreprise
- ☐ Cadre, profession intellectuelle supérieure
- ☐ Profession intermédiaire
- ☐ Employé
- ☐ Ouvrier
- ☐ Retraité
- ☐ Etudiant
- ☐ Sans activité professionnelle

Question 4

Par quelle statine êtes vous traité ?

- ☐ Atorvastatine - Tahor
- ☐ Fluvastatine - Lescol
- ☐ Pravastatine – Elisor - Vasten
- ☐ Rosuvastatine - Crestor
- ☐ Simvastatine - Zocor

Question 5

Quel est le dosage de votre médicament ?

- ☐ 5 mg
- ☐ 10 mg
- ☐ 20 mg
- ☐ 40 mg
- ☐ 80 mg

Question 6

Avez-vous eu un autre dosage précédemment ?

- ☐ 5 mg
- ☐ 10 mg
- ☐ 20 mg
- ☐ 40 mg
- ☐ 80 mg

Question 7

Depuis combien de temps prenez-vous ce traitement ?

- ☐ Moins de 1 an
- ☐ Entre 1 an et 5 ans
- ☐ Entre 5 ans et 10 ans
- ☐ Plus de 10 ans

Question 8

Quel prescripteur a initié ce traitement ?

- ☐ Votre médecin généraliste
- ☐ Un spécialiste (exemple : cardiologue)

Question 9

Pour quelle indication ce médicament vous a-t-il été prescrit ?

- ☐ Traitement d'un excès de cholestérol uniquement
- ☐ En prévention des accidents cardio-vasculaires
- ☐ Pour éviter la récurrence d'un accident cardio-vasculaire

Question 10

Prenez-vous d'autres médicaments ?

- ☐ Je ne prends pas d'autres médicaments
- ☐ Entre 1 et 5 en plus
- ☐ Plus de 5

Question 11

Un régime et/ou des mesures non médicamenteuses (exercice physique/perte de poids) vous ont-elles été expliquées ?

- ☐ Oui, avant que l'on me prescrive un médicament pour faire baisser mon cholestérol
- ☐ Oui, en même temps que la prescription du médicament
- ☐ Non

Question 12

Si oui, quelles mesures avez-vous suivies ?

- ☐ Perte de poids
- ☐ Limiter l'apport en matières grasses
- ☐ Augmenter la consommation en fibres (céréales complètes, légumes, fruits...)
- ☐ Diminuer la consommation d'alcool
- ☐ Pratiquer une activité physique régulière
- ☐ Arrêt du tabac
- ☐ Je ne fume pas

Question 13

Pendant combien de temps avez-vous respecté et suivi ces règles ?

- ☐ Moins de 1 mois
- ☐ Entre 1 mois et 6 mois
- ☐ Entre 6 mois et 1 an
- ☐ Plus de 1 an
- ☐ Je les respecte toujours

Question 14

Votre cholestérolémie s'est-elle améliorée ?

- ☐ Oui, uniquement grâce au suivi de ces mesures hygiéno-diététiques
- ☐ Oui, grâce également à la prise du médicament
- ☐ Oui, uniquement grâce à la prise du médicament
- ☐ Non

Question 15

Ces améliorations de la cholestérolémie sont apparues au bout de combien de temps ?

- ☐ Moins de 1 mois
- ☐ Entre 1 mois et 6 mois
- ☐ Entre 6 mois et 1 an
- ☐ Plus de 1 an

Question 16

Ressentez-vous certains effets indésirables causés par ce médicament ?

- ☐ Crampes, douleurs musculaires, tendinites
- ☐ Etourdissement, maux de tête, troubles de la vision
- ☐ Troubles digestifs
- ☐ Troubles du sommeil, insomnie, fatigue
- ☐ Démangeaisons, éruptions cutanées, chute de cheveux
- ☐ Aucun effet
- ☐ Autres effets :

Question 17

Pensez-vous prendre correctement votre traitement en suivant la prescription de votre médecin ?

- ☐ Je prends mon traitement tous les jours
- ☐ J'oublie environ 1 fois par mois de prendre mon traitement
- ☐ J'oublie environ 1 fois par semaine de prendre mon traitement
- ☐ J'oublie plusieurs fois par semaine de prendre mon traitement
- ☐ Je ne prends quasiment plus mon traitement
- ☐ Je ne prends plus du tout mon traitement

Question 18

Si la prise de votre médicament n'est pas régulière ou si vous avez arrêté le traitement, suivez-vous d'autres méthodes pour tout de même faire diminuer votre cholestérol ?

- ☐ Perte de poids
- ☐ Limiter l'apport en matières grasses
- ☐ Augmenter la consommation en fibres (céréales complètes, légumes, fruits...)
- ☐ Diminuer la consommation d'alcool
- ☐ Pratiquer une activité physique régulière
- ☐ Arrêt du tabac
- ☐ Je ne fume pas
- ☐ Je prends un autre médicament pour faire baisser mon cholestérol

Question 19

Souhaitez-vous rajouter d'autres observations ?

Merci de votre participation,

Les informations recueillies vous concernant sont anonymes et confidentielles, elles ne peuvent être divulguées.

LE BOITÉ, Hélène - Mise en place des règles hygiéno-diététiques chez les patients traités par statine : enquête dans les pharmacies d'officine

99 feuilles, 21 illustrations, 26 graphiques, 24 tableaux, 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2021 ; N°

Résumé :

Alors qu'un grand nombre de français suit un traitement par statine, un hypocholestérolémiant, une polémique dénonce un manque d'efficacité en matière de prévention cardiovasculaire et un nombre important d'effets indésirables. Cette controverse mêlée aux effets ressentis entraîne certains patients à arrêter leur traitement sans avis médical, impliquant alors un impact sur la prévention cardiovasculaire. De plus, les recommandations européennes en matière de cardiologie préconisent la mise en place de règles hygiéno-diététiques permettant d'améliorer les facteurs de risque cardiovasculaire mais ne sont pas constamment appliquées par les patients.

C'est pourquoi, à l'aide d'un questionnaire proposé aux patients traités par statine à l'officine, il a été possible de statuer sur l'étendue de la mise en place des règles hygiéno-diététiques lors de l'instauration du traitement hypocholestérolémiant par le médecin prescripteur et le respect de celles-ci par le patient. Le but de cette enquête est de se rendre compte de la proportion des cas où la prescription médicamenteuse de statine pourrait être évitée, selon les cas et l'indication, et remplacée par la mise en place des règles hygiéno-diététiques cardiovasculaires seules.

Rubrique de classement :**MÉDECINE ET SANTÉ**

Mots-clés : Cholestérol, Statine, Hypocholestérolémiant, Règles hygiéno-diététiques, Prévention Cardiovasculaire, Enquête, Officine, Pharmacie

Mots-clés anglais MeSH : Cholesterol, Statin, Hypocholesterolemic, Lifestyle recommendations, Cardiovascular Prevention, Survey, Pharmacy

JURY :

Président : Madame LECUREUR Valérie

Assesseurs : Monsieur RENAULT Jacques [directeur de thèse]

Madame CLECH Carine

Monsieur BOUL Jean-Philippe
