

2013-2014

Thèse

Pour le

Diplôme d'Etat de Docteur de Pharmacie

**Les dyslipidémies, leurs
prises en charge, et
l'éducation thérapeutique
du patient à l'officine.**

BEAUVAIS Vincent |

Sous la direction de M. CLERE Nicolas et de |
Mme ROBELET SPIESSER Laurence

Membres du jury
LARCHER Gérald | président
CLERE Nicolas | directeur
ROBELET SPIESSER Laurence | Codirectrice
BORRA Bertrand | membre
SIMARD Gilles | membre

Soutenu publiquement le :
Lundi 10 mars 2014

Année Universitaire 2013-2014

Liste des enseignants

Département Pharmacie

PROFESSEURS

	<i>Disciplines</i>
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie - Biopharmacie

PAST

	<i>Disciplines</i>
BRUNA Étienne	Industrie

MAITRES DE CONFERENCES

	<i>Disciplines</i>
ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BAGLIN Isabelle	Pharmaco – Chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique – biostatistiques -Rhéologie
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLERE Nicolas	Physiologie - Pharmacologie
CORVEZ Pol	Communication - Sémiologie
DERBR� Séverine	Pharmacognosie-
�VEILLARD Matthieu	Bactériologie - Virologie

FAURE Sébastien
FLEURY Maxime
GUILLET David

Pharmacologie Physiologie
Immunologie
Chimie Analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Disciplines

HELESBEUX Jean-Jacques
LANDREAU Anne
LARCHER Gérald
MALLET Marie-Sabine
MAROT Agnès
PECH Brigitte
ROGER Émilie
SCHINKOVITZ Andréas
TRICAUD Anne

Chimie Organique
Botanique
Biochimie
Chimie Analytique et Bromatologie
Parasitologie et Mycologie médicale
Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Pharmacognosie
Biologie Cellulaire

A.H.U.

Disciplines

BRIS Céline
SPIESSER-ROBELET Laurence

Biochimie
Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

***PRCE (Professeurs certifiés affectés
dans l'enseignement supérieur)***

Disciplines

GENARD Nicole

Anglais

***ATER (Assistants Enseignement
Supérieur et Recherche).***

Disciplines

DESHAYES Caroline
LEONETTI Daniella
PACE Stéphanie

Bactériologie
Toxicologie
Biophysique - Biostatistiques

Liste des enseignants

Département ISSBA

PROFESSEURS

BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire

MAITRES DE CONFERENCES

BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BILLAUD Sandrine	Immunologie - Parasitologie
CALVIGNAC Brice	Génie des procédés bioindustries
DUBREUIL Véronique	Chimie Analytique
GIRAUD Sandrine	Biologie moléculaire et cellulaire
MILTGEN-LANCELOT Caroline	Management, gestion des organisations de santé
OGER Jean-Michel	Chimie
RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles

PRAG (Professeurs Agrégés)

HANOTTE Caroline	Economie – Gestion
ROUX Martine	Espagnol

PRCE

*(Professeurs certifiés affectés dans
l'enseignement supérieur)*

LECOMTE Stéphane	Anglais
MEENTS Ulrike	Allemand

PAST

DIDIER Alain	Systèmes d'information santé
BERGER Virginie	Sûreté de fonctionnement des études cliniques
BLOUIN Laurence	Management des structures des soins
DELOUIS Anne-Laure	Prévention des risques et sécurité
MASSOT Odile	Prévention des risques, ingénierie bâtiment
MATHIEU Éric	Ingénierie de projets dans les domaines de santé

POURIAS Marie-Annick
VERBORG Soisik

Projets professionnels – Formation continue
Management – Qualité

*ATER (Assistants Enseignement
Supérieur et Recherche).*

FATEH Talal

Disciplines

Hygiène Sécurité – Environnement santé

Remerciements

à Monsieur Gérard LARCHER

Enseignant-chercheur à l'Université d'Angers

Je vous remercie pour l'aide précieuse que vous avez apportée à l'élaboration de cette thèse. Je vous remercie également d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

à Monsieur Nicolas CLERE

Enseignant-chercheur à l'Université d'Angers

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie pour le temps que vous avez passé à relire cette thèse, ainsi que pour vos précieux conseils, la précision et la curiosité d'esprit que vous me demandiez.

à Madame Laurence SPIESSER-ROBELET

Pharmacien Assistant Hospitalier au CHU d'Angers

Je vous remercie d'avoir accepté de codiriger cette thèse. Je vous remercie pour le temps que vous avez passé à relire cette thèse, ainsi que pour vos précieux conseils notamment pour l'analyse des entretiens menés auprès des patients.

à Monsieur Bertrand BORRA

Pharmacien à Argenton les Vallées

Merci d'avoir accepté « à la courte paille » d'être membre du jury.

à Monsieur Gilles SIMARD

Praticien Hospitalier, Enseignant de biochimie à l'UFR Médecine

Merci d'avoir accepté d'être membre du jury.

à toute l'équipe de la pharmacie des Justices à Angers

Merci de m'avoir offert un stage aussi constructif ainsi que la possibilité de réaliser mes entretiens thérapeutiques. Vos précieux conseils ainsi que votre organisation m'aiguilleront tout au long de ma carrière.

aux patients qui ont accepté de réaliser les entretiens

Merci pour votre confiance et le temps que vous m'avez accordé. Ce fut un plaisir pour moi.

à toute l'équipe de la pharmacie des vallées à Argenton les Vallées

Merci de m'avoir accueilli en stage de découverte ce qui m'a permis de confirmer mon choix de devenir pharmacien.

à toute l'équipe de la pharmacie Allain et Périchou à Doué la Fontaine

Merci pour le temps que vous passez me former lors de mes premiers stages, ainsi qu'à l'image du pharmacien que vous m'avez donné.

à toute l'équipe de la pharmacie des plantes

Merci pour l'opportunité que vous m'avez donné de mettre en pratique mes connaissances lors de mes études. Merci également pour cet esprit familial que vous savez donner à votre équipe.

à mes parents

Merci pour l'image que vous avez su me donner. Merci pour les heures passées derrière moi, à me booster. Merci pour votre confiance. J'espère ne pas vous décevoir.

à mes grands parents

Merci pour les vacances passées chez vous petit, ainsi que vos histoires qui sont enrichissantes.

à mon frère Damien

Merci pour ses chamailleries. Merci d'avoir été un grand frère « modèle » pour moi, j'espère à mon tour devenir un modèle.

à ma famille

Merci à tous pour la joie que vous me donnez

à ma belle famille

Merci de m'avoir accueilli comme votre propre fils.

à mes amis de fac :

Jean, super binôme. Merci pour ta patience lors des TP. Je suis fier de ne pas avoir failli mettre le feu au labo comme d'autres binômes... Comme quoi on n'est pas si mauvais. Merci d'être le témoin de mon mariage

Suzanne, merci pour ton amitié sincère et ta joie de vivre. Merci d'être le témoin de mon mariage.

Solène, merci de m'avoir boosté pour cette thèse. Tu as gagné la course de la thèse mais je reste toujours devant en vélo...

Camille, merci pour tes délicieux crumbles.

Victoire, merci pour ton sérieux et ta bonne humeur en cours.

aux gars d'Argenton (et Caro)

Merci pour votre amitié et les soirées pizza du samedi soir.

à Pierre BONNET

Merci pour ton amitié fidèle. Merci d'être le témoin de mon mariage.

à AUGUSTIN,

MERCI pour la joie que tu me donnes. Merci pour tes sourires qui ont su me motiver.

J'espère être un père juste pour toi.

à ...

Merci d'être déjà présents dans mon cœur.

à MATHILDE, mon épouse

Merci pour tous ces moments de bonheurs passés avec toi. Merci pour le futur que tu m'offriras, il sera merveilleux je le sais. Merci pour ton amour. Merci pour notre fils

Augustin et nos futurs enfants je l'espère.

Tu as su me donner confiance. Tu as plus que participé à cette thèse qui n'a que trop durée.

Merci Merci Merci.

Engagement de non-plagiat

Je, soussigné BEAUVAIS Vincent

déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiant le 14/02/2014

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'V. Beauvais', is centered on a light blue background. The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke at the bottom and a loop at the top.

Table des matières

Abréviations/Glossaire.....	1
Listes des tableaux et figures.....	3
Introduction.....	5
Partie 1 : Les lipides et leurs métabolismes, physiopathologie des dyslipidémies et classification	6
1-1) Lipides : structure, fonctions et métabolisme.....	6
1-1-1) Les acides gras	6
1-1-2) Les triglycérides	7
1-1-3) Le cholestérol	7
1-2) Métabolisme des lipides.....	8
1-2-1) Synthèse des AG	8
1-2-2) Interconversion des AG	8
1-2-3) Bêtaoxydation ou hélice de Lynen	8
1-2-4) Synthèse du cholestérol et de ses dérivés isoprénoïdes	9
1-3) Les lipoprotéines	11
1-3-1) Voie exogène	13
1-3-2) Voie endogène	14
1-3-3) Voie inverse ou reverse	15
1-3-4) Métabolisme des lipoprotéines	15
1-4) Physiopathologie :	18
1-4-1) Le Cholestérol.....	18
1-4-2) Les triglycérides	20
1-4-3) Les autres facteurs de risques cardiovasculaires	21
1-5) Classification des dyslipidémies.....	23
1-5-1) Les dyslipidémies primaires :.....	23
1-5-2) Dyslipidémies secondaires	26
1-6) Conclusion	30
Partie 2 : Prise en charge des dyslipidémies	31
2-1) Les types de prévention	31
2-1-1) Prévention primaire	31
2-1-2) Prévention secondaire.....	31
2-1-3) Prévention primo-secondaire	32
2-1-4) Prévention tertiaire	32
2-2) Evaluation du risque cardiovasculaire.....	32
2-2-1) Dénombrement des facteurs de risque	32
2-2-2) Les équations de risques	33
2-3) Recommandations.....	35
2-3-1) Objectifs thérapeutiques.....	36
2-4) Hygiène de vie et diététique	37
2-4-1) Hypercholestérolémie	38
2-4-2) Hypertriglycéridémie	39
2-4-3) Hyperlipidémies mixtes	40
2-5) Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines).....	40
2-5-1) Introduction	40

2-5-2) propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action.....	41
2-5-3) pharmacocinétique	42
2-5-4) indications	44
2-5-5) Chronobiologie.....	46
2-5-6) Contre-indications et précautions d'emploi.....	46
2-5-7) Conditions d'initiation et suivi du traitement	46
2-5-8) Grossesse et allaitement	47
2-5-9) Effets indésirables	48
2-5-11) Stratégies thérapeutiques	50
2-5-12) Voies de recherche et effets pléiotropes	53
2-5-13) Conclusion	55
2-6) Les fibrates.....	56
2-6-1) Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action	56
2-6-2) Pharmacocinétique	58
2-6-3) Indication.....	59
2-6-4) Contre indication.....	60
2-6-5) Grossesse/allaitement.....	61
2-6-6) Effet indésirables	61
2-6-7) Interactions médicamenteuses.....	61
2-7) Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol : ézétimibe	62
2-7-1) Propriétés pharmacologiques	62
2-7-2) Propriétés pharmacocinétiques	62
2-7-3) Indication	63
2-7-4) Contre indication.....	63
2-7-5) Grossesse/Allaitement	63
2-7-6) Effets indésirables de l'ézétimibe	64
2-7-7) Interactions	64
2-8) Résine chélatrice des acides biliaires : cholestyramine	65
2-8-1) Propriétés pharmacologiques	65
2-8-2) Propriétés pharmacocinétiques	65
2-8-3) Indication.....	65
2-8-4) Contre indication.....	65
2-8-5) Grossesse/Allaitement	66
2-8-6) Effets indésirables	66
2-8-7) Interaction	66
2-9) Acides gras oméga 3 :.....	67
2-9-1) Propriétés pharmacologiques	67
2-9-2) propriétés pharmacocinétiques	67
2-9-3) Indication.....	67
2-9-4) Grossesse/Allaitement	67
2-9-5) Effet indésirables	68
2-9-5) Interaction.....	68
2-10) Citrate de bétaïne	68
2-10-1) Propriétés pharmacologiques	68
2-10-2) Indication.....	68
2-10-3) Grossesse/Allaitement.....	68
2-11) Conclusion générale et rappel des traitements de référence	68
Partie 3 : Education thérapeutique du patient à l'officine	70
3-1) Préambule :	70
3-1-1) Qu'est-ce que l'éducation thérapeutique ?.....	70
3-1-2) Quelles sont les finalités de l'ETP	70
3-1-3) Quels patients sont éligibles à l'ETP ?	72
3-1-4) Comment se déroule l'ETP ?	72

3-1-5) Financement de l'ETP	73
3-1-6) Quels-sont les intervenants concernés par l'ETP ?	73
3-1-7) L'ETP dans le cadre de la loi HPST	74
3-1-8) La singularité de l'ETP	75
3-2) L'ETP dans les dyslipidémies	76
3-2-1) Pourquoi réaliser une éducation thérapeutique chez les patients présentant une dyslipidémie ?	76
3-2-2) Qu'est-ce que l'observance et comment la mesure t-on ?	77
3-2-3) Les cofacteurs d'observance	80
3-3) L'ETP dans les dyslipidémies est-elle réalisable à l'officine ?	82
3-3-1) Matériel et méthode.....	82
3-3-2) Résultats	83
3-3-3) Discussion	94
3-3-4) Bilan.....	98
Conclusion	99
Bibliographie.....	100
Annexes	108

Abréviations/Glossaire

AG : Acide gras

AGMI : Acides gras mono-insaturés

AGPI : Acides gras polyinsaturés

AGS : Acides gras synthase

ALAT : Alanine Amino Transférase

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ARS : Agence régionale de santé

ASAT : Aspartate amino transférase

ATP : Adénosine triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Anti-vitamine K

CETP : Cholesterol ester transfer protein

CH : Cholestérol

CML : Cellule musculaire lisse

CPK : Créatine phosphokinase

CPT : Carnitine palmitotransférase

CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes

CRP : Protéine C réactive

DHA : Acide docosahexaénoïque

DMAPP : Diméthylallyl-pyrophosphate

EPA : Acide eicosapentaénoïque

ETP : Education thérapeutique du patient

FAT : *Fatty acid translocase*

FATP : *Fatty acid transport protein*

FIQCS : Fonds d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins

FNPEIS : Fonds National de Prévention d'Éducation et d'Information Sanitaires

HAS : Haute autorité de santé

HBA1c : Hémoglobine glyquée A1c

HDL : High density lipoprotein

HMG-CoA : Hydroxyméthylglutaryl Coenzyme A

HPST : Hôpital santé patient territoire
HTA : Hypertension artérielle
IDL : Intermediate Density Lipoprotein
INR : International normalized ratio
IPPP: Isopentényl pyrophosphate
LCAT : Lécithine Cholestérol Acyltransférase
LDL : Low density lipoprotein
LES : Lupus érythémateux systémique
LPL : Lipoprotéine lipase
Lp(a) : Lipoprotéine(a)
LTB4 : Lymphocyte TB4
NPC1L1 : *Niemann-pick C1 like 1*
NO : Monoxyde d'azote
OMS : Organisation mondiale de la santé
PL : Phospholipide
PNNS : Plan national nutrition santé
PPAR : Peroxysome proliferator activated receptor
PR: Polyarthrite rhumatoïde
RXR : *Retinoïd X receptor*
TG : Triglycerides
VLDL : Very low density lipoprotein
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Listes des tableaux et figures

Figure 1 : Synthèse du cholestérol

Figure 2 : Table de calcul du risque cardiovasculaire à 10 ans dans les pays à haut risque

Figure 3 : Mécanisme d'action des statines

Figure 4 : Comparaison de la baisse de LDL-c entre la pravastatine 40 mg et l'atorvastatine 80 mg

Figure 5 : Comparaison du pourcentage de mort cardiovasculaire des patients traités avec la pravastatine 40 mg ou l'atorvastatine 80 mg

Figure 6 : Comparaison des risques cardiovasculaire en fonction du taux de LDL-c et de CRP

Figure 7 : Les cofacteurs d'observance

Tableau 1 : Comparaison des différentes lipoprotéines

Tableau 2 : Classification des stades du processus athérogène d'après Stary

Tableau 3 : Classification des dyslipidémies

Tableau 4 : Valeurs biologiques considérées comme pathologiques.

Tableau 5 : Les différents facteurs de risques cardiovasculaires.

Tableau 6 : Nombre de décès par accident cardiovasculaire pour 100 000 habitants en 2008.

Tableau 7 : LDL-c cible à atteindre en fonction du nombre de facteur de risque

Tableau 8 : Caractéristiques pharmacocinétiques des statines

Tableau 9 : Effets indésirables rencontrés avec les statines d'après la compilation des données du Vidal®.

Tableau 10: Médianes de la réduction du LDL-Cholestérol lors d'un traitement par statines

Tableau 11 : Caractéristiques pharmacocinétiques des fibrates d'après les données du Vidal® .

Tableau 12 : Effets indésirables importants des fibrates.

Tableau 13 : Principaux effets indésirables de l'ézétimibe.

Tableau 14 : Méthodes d'évaluation directes de l'observance

Tableau 15 : Verbatim des patients vis-à-vis de leur pathologie

Tableau 16 : Verbatim des patients vis-à-vis de leur suivi biologique.

Tableau 17 : Verbatim des patients vis-à-vis des règles hygiéno-diététiques

Tableau 18 : Verbatim des patients vis-à-vis de leur traitement

Tableau 19 : Verbatim des patients sur l'observance

Tableau 20 : Verbatim des patients vis-à-vis des médicaments génériques.

Tableaux 21 : Teneur en cholestérol de certains aliments exprimée en mg/100g

Tableau 22 : Teneur en AGS de certains aliments exprimé en g/100g

Introduction

Les maladies cardiovasculaires sont une des premières causes de mortalité en France avec les décès d'origines tumorales (1). En France, environ 10 millions de la population présenteraient une hypercholestérolémie. Il s'agit donc d'un enjeu majeur de la santé publique.

Les dyslipidémies sont un des facteurs de risque cardiovasculaire, tout comme le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, et la sédentarité. En favorisant l'athérosclérose, les dyslipidémies entraînent une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (IDM) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Il est donc primordial de les prendre en charge.

Cette dernière s'effectue dans un premier temps par des mesures hygiéno-diététiques complétées si besoin par un traitement hypolipémiant. Une des difficultés des maladies chroniques est l'observance des traitements et des recommandations. L'éducation thérapeutique peut être un atout majeur pour la prise en charge des patients présentant une dyslipidémie. La loi Hôpital Patients Santé Territoire (HPST) de 2009 a défini les nouvelles missions du pharmacien en clarifiant son rôle dans l'éducation thérapeutique du patient (ETP).

Ce manuscrit présente dans une première partie la physiopathologie des dyslipidémies, puis dans une seconde partie leurs prises en charge. La troisième partie définit l'ETP, et sa possible application dans les dyslipidémies.

Partie 1 : Les lipides et leurs métabolismes, physiopathologie des dyslipidémies et classification

1-1) Lipides : structure, fonctions et métabolisme

Les lipides composent en partie les membranes de nos cellules ainsi que celles des organites intracellulaires. Ils participent à la messagerie cellulaire, à la synthèse des hormones stéroïdiennes et sont pourvoyeurs d'énergie (2).

Les lipides étant hydrophobes ou amphiphiles, leur transport, qu'il soit intra ou extracellulaire, s'effectue sous la forme de complexes macromoléculaires appelées lipoprotéines. Ces dernières consistent à assembler autour de protéines (apoprotéines) trois types de lipides : phospholipides, cholestérol libre et estérifié et triglycérides. Les acides gras (AG) constituent des éléments de base retrouvés dans ces lipides (2-3).

1-1-1) Les acides gras (2-4)

Les acides gras sont composés de chaînes carbonées de type aliphatiques et d'une fonction acide carboxylique. La chaîne aliphatique apporte aux AG un caractère apolaire (hydrophobe) tandis que la fonction acide carboxylique apporte aux AG un caractère polaire (hydrophile). Ces deux paramètres sont à l'origine de leur amphipathie qu'ils transmettent aux phospholipides dans lesquels ils sont intégrés. Cette propriété explique la tendance des phospholipides à s'organiser en milieu aqueux en une bicouche lipidique ou en des micelles dans lesquels les pôles hydrophiles sont orientés vers le milieu aqueux tandis que les pôles hydrophobes se rassemblent à l'opposé. Les AG sont principalement classés en fonction de deux paramètres :

- Longueur de la chaîne aliphatique :

En général, la chaîne aliphatique est composée d'un nombre pair de carbone. En fonction de la longueur de cette chaîne, on parle d'acides gras courts lorsqu'elle comporte 4 à 8 carbones, moyens pour 8 à 12 carbones, longs pour 14 à 20 carbones. Il existe des AG très longs qui contiennent 22 carbones dans leur chaîne. Les acides gras

longs sont souvent saturés. Ils peuvent être convertis en d'autres acides gras, ou dégradé pour fournir de l'énergie.

- Insaturation de la chaîne aliphatique :

La chaîne aliphatique, fréquemment saturée (acides gras saturés (AGS)), peut subir des insaturations à l'origine de doubles liaisons. On trouve ainsi des acides gras mono-insaturés (AGMI) et des acides gras polyinsaturés (AGPI) dont les plus répandus comportent de 2 à 3 doubles liaisons. Les AGMI et AGPI proviennent principalement de l'alimentation. Deux acides gras sont indispensables à l'Homme, l'acide linoléique qui comporte 18 carbones et 2 doubles liaisons et l'acide linoléique, toujours à 18 carbones mais à 3 doubles liaisons. Selon la position de la 1^{ère} double liaison, on compte le nombre d'atomes de carbone à partir du carbone de la fonction acide carboxylique précédé de delta. Si l'on compte à partir du carbone méthylique qui se situe à l'autre extrémité de la chaîne aliphatique, le nombre est précédé d'oméga. Selon ce principe, l'acide linoléique a sa première double liaison en delta 9 ou en oméga 6 selon l'extrémité de la chaîne à partir de laquelle on compte. Pour l'acide linoléique qui comporte 3 doubles liaisons, la première en partant du carbone oméga est en position 3 d'où oméga 3. Comme ces acides gras indispensables sont les précurseurs d'autres acides gras, on classe l'ensemble de ces composés en deux familles principales : les acides gras $\omega 6$ et $\omega 3$.

1-1-2) Les triglycérides (2-4)

Les triglycérides (TG) sont composés de glycérol estérifié par 3 acides gras. Ils constituent une forme de stockage des acides gras. Lorsque le besoin se fait sentir, les TG sont hydrolysés par une lipase en deux acides gras et un monoglycéride. Ces acides gras pourront être dégradés pour fournir de l'énergie. Ainsi les TG principalement stockés dans les adipocytes, constituent une source d'énergie pour l'organisme.

1-1-3) Le cholestérol (2-4)

Le cholestérol a une structure stéroïdique, il est composé de 4 cycles carbonés désignés par les lettres A, B, C, et D dont l'ensemble est appelé cyclopentano-perhydrophénanthrénique. Sur ce noyau est fixé une chaîne à 8 carbones ainsi qu'une fonction alcool.

C'est un élément fondamental pour l'organisme. C'est un précurseur des hormones stéroïdiennes, il rentre également dans la composition des membranes cellulaires. Il est retrouvé sous forme libre dans les membranes, tandis qu'il est stocké sous forme estérifié dans les vacuoles. Sous forme estérifié, le cholestérol est très peu soluble en milieu aqueux du fait de sa longue chaîne carbonée.

Les cellules stockant le plus le cholestérol sont les hépatocytes, les adipocytes, les macrophages ainsi que les cellules stéroïdogéniques.

1-2) Métabolisme des lipides

1-2-1) Synthèse des AG (2-3)

La biosynthèse des acides gras s'effectue constamment dans les tissus et les cellules disposant des enzymes nécessaires. Elle s'effectue principalement dans les hépatocytes, mais également dans les adipocytes. Cette synthèse permet à l'organisme de transformer les excédents nutritionnels en formes de stockage énergétique. Les enzymes permettant la synthèse d'acides gras sont d'abord l'acétyl-CoA carboxylase et le complexe de l'acide gras synthase (AGS). C'est l'acétyl-CoA carboxylase, seul enzyme n'appartenant pas à l'AGS, qui est au cœur des mécanismes régulateurs de la synthèse des acides gras. L'insuline et le citrate stimulent l'acétyl-CoA carboxylase tandis que le glucagon l'adrénaline et les acyls-CoA l'inactivent.

1-2-2) Interconversion des AG (2-3)

L'interconversion des acides gras permet d'introduire des modifications dans leur structure. Elle peut consister en un allongement de la chaîne aliphatique, en l'augmentation du nombre d'insaturations, etc. Ainsi, cette interconversion permet de synthétiser des AGPI à partir des acides gras indispensables apportés par l'alimentation.

1-2-3) Bêtaoxydation ou hélice de Lynen (2-3)

La bêtaoxydation des acides gras a pour finalité de fournir de l'énergie sous forme d'ATP à l'organisme. Elle se déroule dans les mitochondries donc en aérobose.

Les acides gras sont activés par l'acyl-CoA synthétase en acyl-CoA. Puis ils passent la membrane externe de la mitochondrie pour se retrouver dans l'espace intermembranaire mitochondrial. Au niveau de cet espace intermembranaire, les acides gras longs vont subir l'action de la carnitine acyl transférase I. Celle-ci va ajouter une molécule de carnitine à l'acyl-CoA pour faciliter son transport à travers la membrane interne grâce à une translocase. Ce dernier passe la membrane interne mitochondriale. Une fois dans la mitochondrie, l'acyl-carnitine est transformée en carnitine et acyl-CoA grâce à la carnitine acyl transférase II,

C'est à partir de l'acyl-CoA présent dans la mitochondrie que peut commencer la bêtaoxydation ou hélice de Lynen qui s'effectue en quatre étapes. La première étape est une déshydrogénation sous l'action de l'acyl-CoA déshydrogénase. La seconde est une hydratation sous l'action de l'énol-CoA hydratase suivie d'une troisième étape qui consiste en une déshydrogénation sous l'action de la β -hydroxyacyl-CoA déshydrogénase. Enfin, en quatrième étape, l'action de la β -cétoacylthiolase entraîne un clivage de la molécule aboutissant à la libération d'un acyl-CoA et d'un acétyl-CoA. À chaque tour d'hélice de Lynen, l'acyl-CoA se raccourcit de deux carbones.

En période postprandiale, cette séquence de dégradation est inhibée au profit de la synthèse, tandis qu'en période de jeûne, elle est activée.

1-2-4) Synthèse du cholestérol et de ses dérivés isoprénoïdes. (2-3)

Le cholestérol est un précurseur des hormones stéroïdes comme le cortisol, l'aldostérone, l'œstrogène, la progestérone ou la testostérone mais aussi de la vitamine D3. Lorsqu'une cellule a besoin de cholestérol, notamment pour son rôle structural, elle le récupère en captant les lipoprotéines plasmatiques mais si ce mécanisme devient insuffisant, la synthèse endocellulaire au niveau hépatique du cholestérol s'active. La plupart des cellules sont capables de capter, stocker ou libérer le cholestérol. Au niveau cellulaire, la synthèse s'effectue dans le cytoplasme avec un passage par le réticulum endoplasmique.

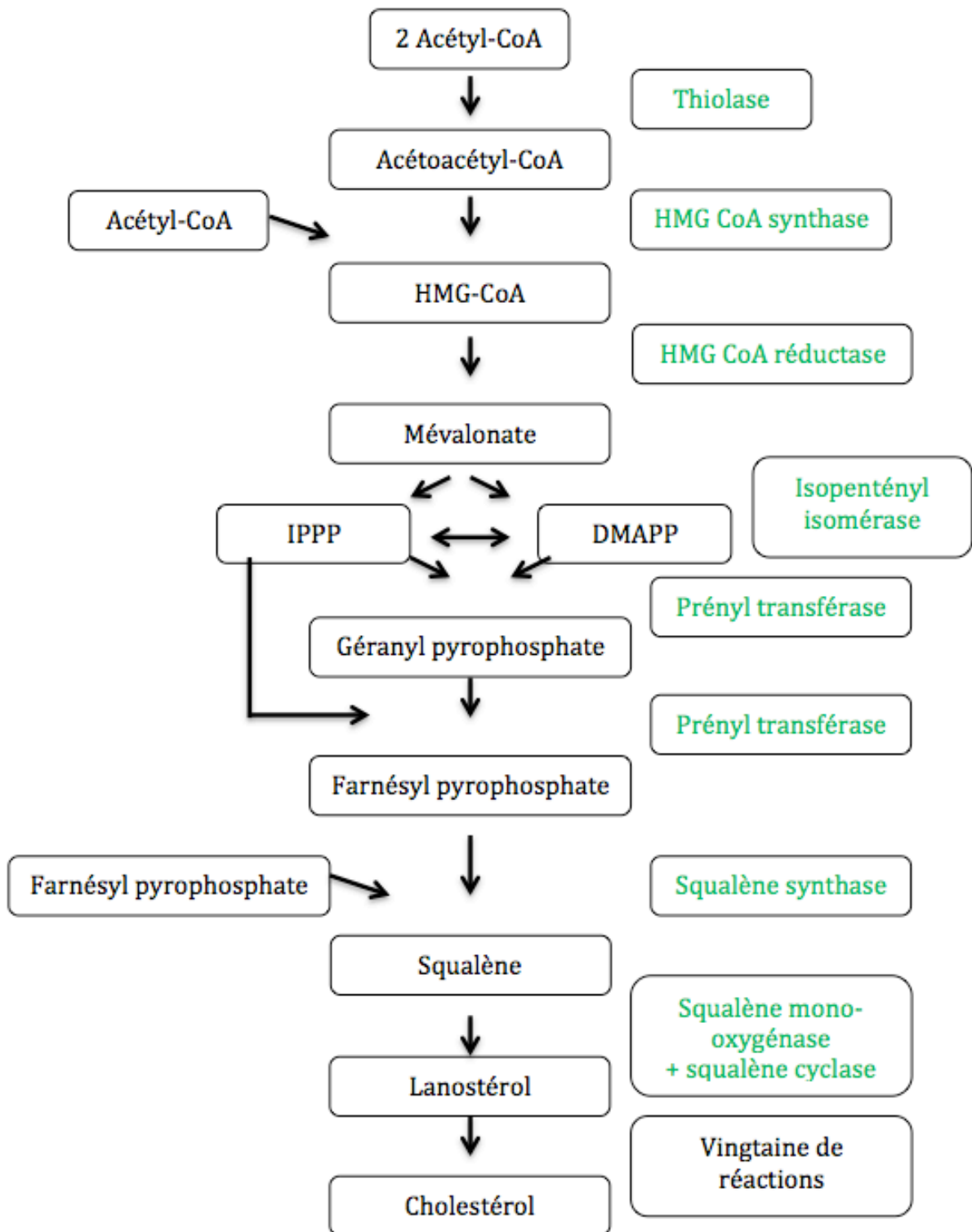


Figure 1 : Synthèse du cholestérol d'après (3)

Deux molécules d'acétyl-CoA se condensent pour former l'acétoacétyl-CoA. Sous l'action de l'HMG-CoA synthase, une molécule d'acétyl-CoA s'additionne à l'acétoacétyl-CoA pour former l'HMG-CoA (hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A).

L'HMG-CoA est réduit en mévalonate sous l'action de l'HMG-CoA réductase. Cette étape est importante dans la régulation du taux de cholestérol intracellulaire. En effet quand le taux de cholestérol est suffisant, il y a une inhibition de l'HMG-CoA réductase. En revanche quand le taux est insuffisant, l'HMG-CoA réductase est activée ainsi que l'expression de son gène. Cette enzyme est la cible des statines appelées inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Puis le mévalonate est transformé en isopentényl pyrophosphate (IPPP) ainsi qu'en diméthylallyl-pyrophosphate (DMAPP). L'isopentényl-isomérase permet un état d'équilibre entre ces 2 composés. La prényl transférase permet la polymérisation du DMAPP et de l'IPPP pour dans un premier temps aboutir au géranyl-pyrophosphate puis dans un deuxième temps en additionnant une nouvelle molécule d'IPPP au farnésyl pyrophosphate. La squalène synthase permet la dimérisation de 2 farnésyl-pyrophosphates en squalène qui est ensuite cyclisé en lanostérol par la squalène mono-oxygénase et la squalène cyclase. C'est à partir du lanostérol qu'une vingtaine de réactions permettent d'aboutir au cholestérol.

1-3) Les lipoprotéines (2-5)

Les lipides n'étant pas solubles en milieu aqueux, un système de transport est donc nécessaire pour le passage dans le milieu sanguin, il est assuré par les lipoprotéines.

Les lipoprotéines sont de petites « sphères » comportant un cœur hydrophobe constitué de cholestérol estérifié et de triglycérides. La partie extérieure des lipoprotéines en contact avec le milieu aqueux est plus hydrophile, l'ensemble pouvant circuler dans le flux sanguin. Elle comporte du cholestérol non estérifié, des phospholipides et des protéines. Les lipoprotéines sont classées selon leur densité de flottation ; Après avoir subi une ultracentrifugation, on distingue selon leur densité croissante les chylomicrons, VLDL IDL LDL et HDL qui correspondent à des noms abrégés en anglais : les particules les plus denses (HDL) sont riches en protéines (50%) tandis que les chylomicrons, les VLDL sont moins denses en protéines, occupent un volume plus important et sont plus riches en lipides. Les apolipoprotéines correspondent à la partie protéique et sont situées en surface des lipoprotéines. On

distingue les apoprotéines A, B, C, D et E. Le tableau 1 montre les caractéristiques des différentes lipoprotéines. Les chiffres indiqués dans ce tableau sont indicatifs.

- Les chylomicrons sont synthétisés par les entérocytes et permettent le passage des lipides alimentaires dans le torrent circulatoire. Après avoir subi l'action de la lipoprotéine lipase endothéliale, les particules résiduelles (remnants) de chylomicrons sont captées par des récepteurs présents sur les hépatocytes. Cette captation se fait grâce à la présence de l'apoprotéine B-48 à la surface de ces particules.

- *Very low density lipoprotein* (VLDL) sont synthétisées et secrétées par le foie. Elles jouent un rôle fondamental dans la voie endogène. Elles présentent à leur surface l'apo-B100.

- *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL) résultent de la dégradation des VLDL sous l'action de la lipoprotéine lipase. Elles présentent également à leur surface l'apo-B100.

- *Low Density Lipoprotein* (LDL) sont issues du remaniement des IDL par la lipoprotéine lipase. L'apo B100 qu'elle possède en surface est essentielle à leur captation par les récepteurs apo B/E présents sur les cellules de l'organisme. Il existe différentes sous familles de LDL classées selon leur taille. Leurs propriétés peuvent légèrement différer. Bien qu'elles soient toutes athérogènes, les LDL les plus denses et donc les plus petites en taille sont considérées comme les plus athérogènes.

- *High Density Lipoprotein* (HDL) synthétisées dans l'intestin et le foie, elles assurent le retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie. Il existe 3 catégories de HDL selon leur densité de flottation. Les HDL naissantes, les HDL₂ et les HDL₃. Les HDL naissantes ont une forme discoïde et présentent à leur surface les apoprotéines A-I, C-II, C-III et E. Il y a de nombreux échanges d'apoprotéines et de lipides entre les différentes lipoprotéines. Par exemple, les apo C-II, C-III et E sont échangées avec les lipoprotéines riches en TG comme les VLDL tandis que les HDL acquièrent les apo A-II et A-IV ce qui entraîne un changement de conformation, les HDL naissantes passent donc d'une forme discoïde à une forme sphérique correspondant aux HDL₂ et HDL₃.

- La lipoprotéine(a), Lp(a), est riche en cholestérol estérifié. Il s'agit en fait d'une LDL sur laquelle est fixée une molécule d'apo(a) sur l'apo B-100. Cette modification augmente la densité de cette lipoprotéine. Les Lp(a) sont réputés être très athérogènes comme les LDL.

Tableau 1 : Comparaison des différentes lipoprotéines (3)

Nom	HDL	LDL	VLDL	Chylomicrons
Origine	Tissus périphérique	Issues du métabolisme des VLDL	Hépatique	Intestinale
Densité (g/cm ³)	1,1	1,05	1	0,95
Diamètre (nm)	10	20	50	500
% lipide/protéine	50/50	75/25	90/10	99/1
Composition des lipides présents	PL : 50% TG : 25% CH : 25%	PL : 16,5% TG : 16,5% CH : 67%	PL : 25% TG : 50% CH : 25%	PL : 10% TG : 80% CH : 10%
Compositions des Apoprotéines présentes	A +++ C+ D E	B100 +++++ C D E	A + B100 ++ C-I, C-II, C-III E	A-I, A-II, A-IV B48 ++ C-I, C-II, C-III E

Le métabolisme des lipoprotéines est principalement divisé en trois voies : la voie exogène transportant les lipides de l'intestin vers les tissus, la voie endogène transportant les lipides du foie vers les tissus et la voie inverse transportant les lipides des tissus vers le foie.

1-3-1) Voie exogène (2-4)

Elle permet la distribution des lipides alimentaires dans l'organisme. Les lipides alimentaires sont hydrolysés dans l'intestin, puis absorbés au niveau de l'épithélium intestinal. Une fois dans les entérocytes, les lipides sont estérifiés et intégrés dans les chylomicrons portant l'apoB48 qui est indispensable à la formation des chylomicrons. Elle correspond à une troncation de l'apo-B100 représentant 48% de la chaîne complète. Les chylomicrons sont excrétés dans la lymphe puis ils rejoignent la circulation sanguine. Ils sont responsables de l'opalescence du sang en période postprandiale due à leur richesse en triglycérides. Ces derniers sont hydrolysés par une

lipoprotéine lipase (LPL). Cette réaction s'effectue principalement au niveau des tissus adipeux et musculaires. L'action de la LPL est régulée par les apoprotéines : l'apo C-II active la LPL tandis que la l'apo C-III l'inhibe. Les chylomicrons se débarrassant ainsi des TG, les particules résiduelles appelées remnants s'enrichissent donc en cholestérol estérifié. Ce remaniement des chylomicrons entraîne une libération des composants de leur couche externe ainsi que de phospholipides, de cholestérol libre et d'apo A. Les lipoprotéines ont la capacité de s'échanger leurs apoprotéines, c'est ainsi que dans le plasma sanguin, les HDL transfèrent l'Apo CII aux chylomicrons. Pour résumer, les lipides absorbés par l'intestin sont transportés par les chylomicrons jusqu'aux tissus cibles, puis sous l'action de la LPL, ils deviennent des remnants qui seront captés par le foie afin d'y être catabolisés.

1-3-2) Voie endogène (2-4)

Les apports alimentaires sont discontinus tandis que les besoins de l'organisme sont continus. La voie endogène permet l'apport continu des TG et du cholestérol nécessaires aux différents tissus et organes. Le foie synthétise les VLDL qui portent les apo B100, C et E. L'apo B100 n'est pas échangeable contrairement aux apo C et E qui le sont très facilement. Comme pour la voie exogène les TG sont hydrolysés par la LPL, il en résulte une libération d'acides gras libres. Les VLDL sont ainsi transformés en IDL. Les IDL sont captés par le foie et subissent l'action de la lipase hépatique (LH) ou sont transformés en LDL par échange de lipides et d'apoprotéines avec les HDL sous l'action de la CETP. Ces LDL se retrouvent fortement enrichis en ester de cholestérol. Toutes les lipoprotéines comportant une apo-B100 sont sensibles à l'action de la lipoprotéine lipase endothéliale (LPL).

Les LDL correspondent au produit final de cette voie et assurent le transport du cholestérol vers les tissus. Les récepteurs aux LDL reconnaissent l'apo B100, également présente sur les VLDL, IDL, LDL et Lp(a). La liaison spécifique des LDL aux récepteurs est suivie de leur endocytose par la cellule.

Des échanges permanents s'établissent entre les lipoprotéines. Que ce soit pour les apoprotéines qui sont échangées ou libérées dans la circulation sanguine ou pour les lipides qui subissent l'action d'enzymes telles que la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT). Celle-ci permet la transformation au niveau des LDL de cholestérol libre en cholestérol estérifié, ou encore la *cholesterol ester transfer protein* (CETP) qui

assure l'échange du cholestérol estérifié et des TG entre les différentes lipoprotéines. C'est ainsi que le cholestérol estérifié des HDL peut être échangé contre les TG des LDL ou des VLDL.

- sous produits des LDL :

Les Lp(a) sont des particules de LDL liées à une apo(a). Les fonctions des Lp(a) ne sont pas bien connues, mais elles présentent un pouvoir athérogène et thrombogène (4). Les LDL qui stagnent dans le plasma peuvent être oxydées. Elles ne sont alors plus captées par leurs récepteurs mais plutôt phagocytées par les macrophages. Dans le cas d'excès en LDL, les macrophages les accumulent jusqu'à être excessivement chargés en cholestérol. Ils sont alors appelés cellules spumeuses. Ces cellules contribuent à la formation de la plaque d'athérome.

1-3-3) Voie inverse ou reverse (2-4)

Contrairement aux voies exogène et endogène assurant le transport des lipides vers les tissus, la voie inverse transporte les lipides excédentaires des tissus vers le foie. Les HDL assurent ce transport. Ils présentent sur leur surface des apo AI échangeables. Leur membrane externe est constituée de phospholipides ainsi que de cholestérol. Les HDL échangent facilement le cholestérol. Ces échanges sont contrôlés par la LCAT qui a pour action d'estérifier le cholestérol libre. Une fois estérifié, le cholestérol migrera au cœur des HDL qui prendront alors une forme sphérique caractéristique. Puis, l'activité de la LCAT diminue, et les particules s'enrichissent alors en apo E et C (échangeables). Dans le même temps, les HDL échangent leurs lipides avec les autres lipoprotéines par l'intermédiaire de la CETP (*cholesterol-ester-transfer protein*) pour aboutir en ce qui les concerne à un enrichissement en TG et un appauvrissement en esters de cholestérol.

La voie inverse des HDL est donc une voie d'évacuation des lipides vers le foie

1-3-4) Métabolisme des lipoprotéines (2-4)

1-3-4-1) Métabolisme des chylomicrons

Les chylomicrons sont synthétisés dans l'intestin. Ils sont constitués de triglycérides et de cholestérol provenant de l'alimentation. L'apoprotéine B est de grande taille et n'est

pas échangeable, elle est présente sur les LDL, VLDL et chylomicrons et en un seul exemplaire sur chacune. Les chylomicrons présentent en leur surface une ApoB-48. Le chiffre 48 représente le pourcentage du fragment de l'ApoB100 présent sur la lipoprotéine. La formation de l'ApoB-48 résulte de l'insertion d'un codon stop à la place de la glutamine juste après l'acide aminé 2152. Cette différence de longueur de chaîne ne leur donne pas la même conformation.

Les chylomicrons une fois formés s'enrichissent en Apo E et en apo-CII leur permettant d'assurer leur rôle *via* la messagerie cellulaire. Les chylomicrons présentant notamment l'Apo C-II perdent donc leur triglycéride sous l'action de la LPL et deviennent des résidus de chylomicrons. Ces résidus sous l'action de la CETP s'enrichissent en ester de cholestérol tout en s'appauvrissant en TG. Les résidus de chylomicrons sont recaptés par le foie grâce aux récepteurs se liant à l'apo E. La triglycéride lipase cellulaire hydrolysera les derniers triglycérides présents. Le cholestérol libre sera soit éliminé tel quel par la bile, soit transformé en acides biliaires, soit incorporé dans les VLDL pour retourner vers les tissus.

1-3-4-2) Métabolisme des VLDL, des IDL et des LDL

Les VLDL sont synthétisées dans le foie à partir de triglycérides et de cholestérol endogène. Contrairement aux chylomicrons, elles présentent à leur surface une apo-B100. La LPL activée par l'Apo C-II hydrolyse les triglycérides en AG et en glycérol. La LCAT estérifie le cholestérol en ester de cholestérol. Les résidus de VLDL sont appelés IDL. Ils subissent l'action de la LH pour devenir des LDL. Les IDL sont également captées par le foie via les récepteurs au LDL.

Les LDL peuvent être captées par les tissus périphériques par endocytose grâce aux récepteurs se liant à l'apo B100 ou l'apo E. Dans ces tissus périphériques, le cholestérol estérifié est hydrolysé par une cholestérol estérase lysosomiale. Le cholestérol libre est ensuite soit utilisé, soit estérifié par l'acyl-coenzyme A cholestérol acyl transférase (ACAT).

Les LDL peuvent être captées par les macrophages.

1-3-4-3) Le métabolisme des HDL

Elles sont synthétisées dans l'intestin et le foie sous forme d'HDL native discoïdale. Elles présentent alors les apoA, C et E. Associées avec la LCAT, elles échangent leurs lipides avec les chylomicrons et les VLDL ainsi que leurs apoprotéines. En effet elles échangent des apo C et E contre des apo A. La LCAT activée par l'apo A-I estérifie le cholestérol. Le cholestérol estérifié passe donc dans le cœur hydrophobe rendant les HDL sphériques. Ils échangent également du cholestérol contre des TG sous l'action de la CETP. Pour finir les HDL sont captées par le foie.

1-3-4-4) Régulation des lipoprotéines

Bien que les facteurs héréditaires jouent un rôle primordial dans la régulation du cholestérol, l'alimentation joue également un rôle important. Elle régule le métabolisme des lipoprotéines. Bien qu'il n'y ait pas de régulation de l'absorption des lipides au niveau intestinal, celle-ci s'effectue au niveau hépatique. Les TG excédentaires rapportés par la voie inverse au foie constituent de puissants inducteurs de la biosynthèse hépatique des VLDL.

Pour limiter les dyslipidémies, il est préférable d'avoir de bons apports en acides gras mono ou poly-insaturés au détriment des acides gras saturés car ces derniers stimuleraient la production des récepteurs aux LDL, augmentant ainsi leur captation du torrent circulatoire et leur catabolisme. Il est préférable de limiter l'apport en sucres notamment le fructose et le saccharose qui tendent à augmenter plus fortement les TG.

L'activité physique va également jouer un rôle. En effet les muscles striés et cardiaques sont de gros consommateurs d'AG. Lors d'un exercice physique, le premier substrat disponible est le glucose puisé dans les réserves de glycogène principalement musculaire et hépatique. Ces réserves sont rapidement épuisables tandis que les réserves en lipides ne le sont pas. Ainsi les TG constituent une source d'énergie pour les muscles, encore plus si l'effort est prolongé. Ce dernier provoque une lipolyse au niveau du tissu adipeux par activation de la triglycéride lipase. Celle-ci hydrolyse les TG pour libérer des acides gras ainsi que du glycérol. Les acides gras seront captés par les muscles striés qui les utiliseront via la bêtaoxydation et le cycle de Krebs pour fournir de

l'énergie sous forme d'ATP. L'exercice physique prolongé stimule la LPL qui va diminuer le taux de VLDL tout en augmentant le taux d'HDL en stimulant la voie inverse. Il ressort que trop de sédentarité entraîne une surproduction de VLDL et une diminution des HDL (6).

1-4) Physiopathologie :

1-4-1) Le Cholestérol

Selon l'étude de Framingham (7) il existe une relation entre l'élévation du taux de cholestérol et l'augmentation du risque cardio-vasculaire. Cette relation est également confirmée par l'étude SCORE (8).

L'athérosclérose n'est pas uniquement le dépôt de lipides au niveau de l'intima des vaisseaux, il s'agit d'un processus dynamique faisant intervenir de nombreux acteurs. Les lipides tout comme les microthrombi, l'HTA, et les substances toxiques comme le tabac initient ce processus. En effet, ces agressions de l'intima déclenchent la phase d'initiation suivie d'une phase de progression qui aboutit à la formation d'une plaque d'athérome. Cette plaque peut devenir stable ou évoluer vers la rupture provoquant le plus souvent une ischémie (9).

1-4-2-1) L'initiation (9)

Elle fait suite à une accumulation de lipides, principalement si elle est associée à un autre facteur de risque comme le tabac ou l'HTA. Elle s'effectue principalement là où les contraintes de pression sont les plus fortes, c'est-à-dire à la jonction des grosses artères et au niveau des courbures.

Les LDL en excès dans le torrent circulatoire, stagnent puis subissent des modifications oxydatives. Elles ne sont alors plus reconnues par leurs récepteurs. Au niveau vasculaire, il y a infiltration et rétention des lipoprotéines athérogènes puis une réaction inflammatoire se met en route avec le recrutement des macrophages. Ceux-ci endocytent les LDL oxydés par leurs récepteurs *scavenger* ou éboueurs. Ces macrophages gonflés par l'excès de cholestérol deviennent des cellules spumeuses. C'est

l'accumulation de ces cellules qui est responsable de l'apparition des premières stries lipidiques.

1-4-2-2) La progression (9)

Elle résulte de la mort des cellules spumeuses par apoptose ainsi que par nécrose. Cette mort entraîne une accumulation de débris cellulaires et lipidiques. Le cholestérol présent va donc s'accumuler. C'est à partir de ce stade que les symptômes peuvent commencer.

1-4-2-3) Remodelage vasculaire et formation de la chape fibromusculaire (9)

Les conséquences de la plaque ne sont pas dues à sa taille mais plutôt à sa stabilité et donc à son stade d'évolution. La taille de la plaque évolue quand 40% d'une section de l'intima est altérée. La croissance se fait alors vers la lumière de l'artère. Les plaques stables sont riches en cellules musculaires lisses et en collagène. Ces éléments proviennent principalement de la média. Les plaques sont constituées d'une chape fibromusculaire, organisée en unités lamellaires. Ce tissu, de type cicatriciel, remplace la media originelle atrophiée par les métalloprotéases sécrétées par les macrophages.

1-4-2-4) Rupture de la plaque (9)

Jusqu'au stade V les plaques sont normalement stables, c'est au stade ultime VI qu'il y a risque de rupture. Il y a 2 processus : la rupture de plaque fibreuse ou l'érosion de l'endothélium.

Les différents stades du processus athérogène sont représentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Classification des stades du processus athérogène d'après Stary (10)

TYPE LÉSIONNEL	TERME PROPOSÉ	DESCRIPTION
I	Macrophages spumeux isolés	Macrophages spumeux isolés dans l'intima. Absence de lipides extracellulaires.
II	Strie lipidique	Couches de macrophages spumeux. Cellules musculaires lisses dans l'intima chargées de lipides. Fines particules lipidiques extracellulaires disséminées.
III	Préathérome	Modifications de type II associées à de multiples dépôts lipidiques extracellulaires formant de petits agrégats.
IV	Athérome	Modifications de type II associées à de multiples dépôts lipidiques extracellulaires massifs et confluents (noyau lipidique).
V	Plaque athéroscléreuse	Modifications de type IV associées à des dépôts massifs de collagène (chape fibreuse) recouvrant le noyau lipidique (type Va), avec calcifications (type Vb).
VI	Plaque athéroscléreuse compliquée	Modifications de type V avec rupture de la chape fibreuse (VIa), hémorragie intraplaque (VIb) ou thrombose (VIc).
VII	Plaque fibreuse	Épaississement massif de l'intima par sclérose collagène ; lipides intra- et extracellulaires absents ou présents en quantité négligeable.

1-4-2) Les triglycérides

La relation entre les triglycérides et les maladies cardiovasculaires reste toujours un sujet de controverse. De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence la corrélation entre une augmentation des concentrations sériques de triglycérides et le risque de maladie coronarienne. Cependant il s'agit d'un facteur de risque parmi les autres, il est donc difficile de trouver une étude fiable qui isole ce risque des autres. Il apparaît cependant selon certaines études que ce risque serait plus élevé chez la femme que chez l'homme (4-11).

Le risque principal d'un excès de TG est la pancréatite. Un risque de pancréatite aiguë apparaît avec un taux de TG > 10g/L. La physiopathologie de cette pancréatite est cependant, mal définie (4-12).

1-4-3) Les autres facteurs de risques cardiovasculaires (13)

1-4-3-1) Non modifiable

1-4-3-1-1) Age - sexe

Les hommes sont des sujets à risque plus élevé que les femmes. Dans les deux sexes, plus l'âge augmente plus le risque d'événement cardio-vasculaire augmente : il existe un décalage de 10 ans entre les hommes et les femmes. Une ménopause précoce est un facteur de risque supplémentaire par rapport aux femmes non ménopausées de même âge.

1-4-3-1-2) Hérité

L'hérédité cardio-vasculaire, notamment pour les parents au premier degré est un facteur de risque.

1-4-3-2) Modifiables

1-4-3-2-1) Tabagisme

Le tabagisme est un des principaux facteurs de risque cardio-vasculaire. Il agit en synergie avec l'hypercholestérolémie. Un tiers des infarctus serait imputable au tabagisme. En dessous de 40 ans, trois quarts des infarctus seraient dus au tabagisme. Il est donc impératif d'inclure le sevrage tabagique dans la prise en charge globale du patient.

1-4-3-2-2) HTA

Il s'agit d'un facteur de risque. A ce titre les patients présentant une HTA devront être suivis régulièrement sur le plan lipidique. Après traitement, l'HTA reste un facteur

de risque, d'autant plus qu'elle est associée à une dyslipidémie. Les valeurs de tension à atteindre sont définies en fonction du nombre de facteur de risque. Chez un individu sans facteur de risque elle est fixée, selon l'OMS, à 140/90 mmHg. (14)

1-4-3-2-3) Diabète de type 2

Le diabète de type 2 contribue au risque cardio-vasculaire. Le risque relatif de la morbi-mortalité cardio-vasculaire (tous accidents confondus) est de 2 à 3 pour les hommes contre 3 à 5 chez les femmes diabétiques par rapports à des sujets non diabétiques. De plus le diabète est souvent associé à d'autres facteurs de risques comme l'HTA ou l'obésité.

L'hyperglycémie peut également jouer un rôle dans le processus athérogène et dans les complications du diabète. Elle participe à la formation de la plaque d'athérome notamment au niveau des membres inférieurs. Plusieurs mécanismes pourraient expliquer cette participation. Le diabète de type 2 est associé à une dyslipidémie secondaire avec une augmentation des VLDL. Le glucose sanguin peut être à l'origine d'une glyco-oxydation des lipoprotéines ainsi que des protéines de la matrice extracellulaire des artères. Un dysfonctionnement endothélial et une production anormale de monoxyde d'azote (NO) sont observés entraînant un risque thrombotique plus important. Ainsi l'étude *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) montre qu'une élévation de 1% en hémoglobine glyquée (HBA1c) augmente de 10% la mortalité cardiovasculaire à 10 ans.

1-4-3-2-4) Obésité et sédentarité

Il est difficile de prouver le rôle athérogène de l'obésité seule. En effet celle-ci est souvent associée à un diabète de type 2, à une HTA ou à une hypercholestérolémie. Cependant l'étude de Framingham a mis en évidence que l'obésité et la prise de poids étaient des facteurs de risque indépendants dans le cadre des maladies cardiovasculaires. Le contrôle du poids fait donc partie de la prise en charge du patient. L'activité physique prolongée favorise la mobilisation des TG. Elle augmente l'HDL-c qui est un facteur protecteur des maladies cardiovasculaires. Elle permet également la perte de poids. Elle est donc un facteur protecteur contrairement à la sédentarité.

Lors de la prise en charge il est donc important de contrôler l'ensemble des facteurs de risque afin d'obtenir une réduction significative du risque cardio-vasculaire à long terme.

1-5) Classification des dyslipidémies

Les dyslipidémies résultent d'anomalies dans la répartition des lipides. Il existe les dyslipidémies primaires et les secondaires.

1-5-1) Les dyslipidémies primaires :

Elles sont classées selon les critères définis par Fredrickson. Cette classification reprend 6 critères. Une classification « simplifiée » permet de regrouper ces 6 items en 3 catégories selon De Gennes : les hypertriglycéridémies, les hypercholestérolémies et les hyperlipidémies mixtes. Ces 2 classifications sont regroupées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Classification des dyslipidémies

Classification de DE GENNE	Classification de Fredrickson	Lipoprotéines élevées	Cholestérol plasmatique	Triglycérides plasmatiques	Complications
Hypercholestérolémie	IIa	LDL↑	↑↑	N	Athérome, IDM, AVC...
hypertriglycéridémie	I	Chylomicrons ↑	N ou ↑	↑↑	Pancréatite
	IV	VLDL↑	N ou ↑	↑↑	Pancréatite Athérome
	V	Chylomicrons + VLDL ↑	↑↑	↑↑	Athérome
Dyslipidémies mixtes	IIb	VLDL, IDL, LDL ↑	↑	↑	Athérome
	III	VLDL, IDL↑	↑↑	↑↑	athérome

Les valeurs « pathologiques » sont indiquées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Valeurs biologiques considérées comme pathologiques.

	LDL (g/L)	Triglycérides (g/L)
Hypercholestérolémies	> 1,60	< 2,00
Hypertriglycéridémies	< 1,60	> 2,00
Hyperlipidémies mixtes	> 1,60	> 2,00

1-5-1-1) Type I : hyperchylomicronémie :

Elle résulte d'une mutation génétique d'expression récessive sur le gène de la lipoprotéine lipase qui aboutit à un défaut de celle-ci. Ce défaut entraîne une augmentation des TG jusqu'à 100 fois la normale. Ce processus s'effectue par une accumulation de chylomicrons. Elle touche une personne sur un million. Cette maladie est généralement diagnostiquée précocement dans l'enfance. Les conséquences pour le patient peuvent être multiples. Parmi les symptômes principaux, il faut noter des troubles du transit, une anorexie et des vomissements. Un xanthome et une hépatosplénomégalie peuvent y être associés, mais la complication majeure est la pancréatite. (15)

1-5-1-2) Type IIa : hypercholestérolémie pure :

Elle résulte d'une élévation du LDL-cholestérol. Ce processus fait suite à un défaut de captation des LDL et du catabolisme du cholestérol. Il existe deux formes :

- la forme commune polygénique

- la forme familiale autosomique dominante. Les individus atteints peuvent être hétérozygotes ou homozygotes avec respectivement comme fréquence dans la population 1/500 et 1/1 million. Le résultat de ce défaut est une mutation des récepteurs au LDL et de l'ApoB.

Des dépôts cornéens peuvent apparaître chez les individus tels que des arcs cornéens ou des xanthomes. Cette hypercholestérolémie entraîne une augmentation du risque athérogène et donc cardio-vasculaire (15).

1-5-1-3) Type IIb : hyperlipidémie mixte :

Elle résulte d'une augmentation du cholestérol *via* les LDL et des triglycérides *via* les VLDL. Les taux de lipides retrouvés dans le sang sont variables et sous l'influence de l'alimentation. Cette pathologie présente un risque accru d'accident cardiovasculaire (16).

1-5-1-4) Type III : hyperlipidémie mixte

Elle est aussi appelée dysbétalipoprotéïnémie familiale. Elle résulte d'un blocage de la transformation des IDL en LDL. Il en résulte une accumulation des VLDL et IDL. Cette anomalie est due à une cause génétique de caractère récessif. Les allèles E2, E3, et E4 présents au niveau du bras long du chromosome 19 codent respectivement pour les apoprotéines E2, E3 et E4. Le phénotype E2/E2 confère une prédisposition à la maladie, d'autres facteurs (régime alimentaire, obésité, hypothyroïdie, etc.) sont nécessaires pour la révéler. Le risque de cette pathologie est avant tout cardiovasculaire. Elle touche 1 individu sur 10 000 (17-18).

1-5-1-5) Type IV : hypertriglycéridémie endogène

Elle résulte d'une élévation isolée des triglycérides. Les facteurs favorisants sont l'obésité, l'alcoolisme et une alimentation riche en glucides. Un syndrome métabolique y est fréquemment associé. Le taux de VLDL est augmenté du fait de l'augmentation des triglycérides. Elle représente 30% des dyslipidémies et se caractérise par un sérum opalescent à jeun. Les risques de cette pathologie sont mixtes associant risque cardiovasculaire et pancréatite (17).

1-5-1-6) Type V : hyper triglycéridémie endogène et exogène :

Elle résulte d'une augmentation des chylomicrons et des VLDL. Elle se rapproche des types I et IV et est parfois difficile à distinguer du type IV. Elle est rare sauf si l'on prend en compte le rôle de l'alcool. En effet l'alcool révélerait l'hypertriglycéridémie préexistante. Dans ce cas il est difficile de trancher entre dyslipidémie primaire ou secondaire (17).

1-5-1-7) Autres dyslipidémies primaires

1-5-1-7-1) Hyperalphalipoprotéinémie familiale

Elle conduit à une augmentation des HDL, ce qui serait bénéfique pour la santé (4).

1-5-1-7-2) Déficience en lipase hépatique

La déficience en LH aboutit à une augmentation des gros résidus d'HDL, de VLDL, riches en triglycérides. Elle entraîne la formation de xanthomes et une augmentation du risque cardiovasculaire (4).

1-5-1-7-3) Déficience familiale en LCAT :

Il s'agit d'une maladie génétique de transmission autosomique récessive. L'absence de LCAT bloque la voie inverse du cholestérol. Les HDL n'évoluent pas, ils demeurent donc sous leur forme naissante discoïde. Le taux plasmatique de cholestérol libre augmente tandis que celui de cholestérol estérifié diminue.

Cette affection est proche de la « maladie des yeux de poisson » appelée *fish eyes disease* (FED). Celle-ci donne une opacité cornéenne liée à un dépôt de cholestérol (3, 19-20).

1-5-1-7-4) Excès familial en lipoprotéine (a)

Ces excès entraînent une athérosclérose ainsi que des thromboses liées à l'inhibition de la fibrinolyse (4).

1-5-2) Dyslipidémies secondaires

Les dyslipidémies secondaires représentent la cause la plus fréquente des anomalies du bilan lipidique chez l'adulte. Elles ont plusieurs étiologies possibles. Une dyslipidémie secondaire peut parfois révéler une dyslipidémie primaire.

1-5-2-1) Dyslipidémie iatrogène (4)

1-5-2-1-1) Stéroïdes

Les œstrogènes stimulent la production hépatocytaire des triglycérides et des VLDL. Ils favorisent une hypertriglycéridémie ainsi qu'une hypercholestérolémie et une augmentation des HDL. La diminution des doses contenues dans les contraceptifs a permis de limiter ces dyslipidémies iatrogènes.

Les agonistes/antagonistes des récepteurs aux œstrogènes jouent également un rôle. Parmi eux il faut noter le tamoxifène agoniste et antagoniste des récepteurs aux œstrogènes selon les tissus cibles, qui a un rôle hypertriglycéridémiant. En revanche le raloxifène qui fait parti des SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*) possède des propriétés agoniste et antagoniste des récepteurs aux œstrogènes selon leurs localisations, n'aurait pas d'effet sur le métabolisme des triglycérides.

1-5-2-1-2) Bêtabloquants :

L'effet est souvent minime et ne remet pas en question le traitement de l'HTA ou l'usage post-infarctus. Ils augmentent les VLDL et diminuent les HDL.

1-5-2-1-3) Diurétiques :

- thiazidiques : les effets sont similaires aux bêtabloquants et s'additionnent. Le bénéfice des thiazidiques est alors remis en cause. Les effets bénéfiques des thiazidiques sont plébiscités par certaines études et remises en question par d'autres. Il n'empêche que pour le moment la prescription de thiazidiques dans l'HTA est maintenue.

1-5-2-1-4) Dérivés rétinoïques :

Le traitement de l'acné par l'isotrétinoïne induit des dyslipidémies mixtes avec une plus forte élévation des TG que du cholestérol. Plus d'un patient sur 10 peut présenter une augmentation des triglycérides contre une fréquence comprise en 1/100 et 1/10 pour le cholestérol. Un suivi biologique est obligatoire lors de la mise en route du traitement (21-22).

1-5-2-1-5) Immunosuppresseurs :

La ciclosporine augmente le cholestérol de façon significative de 25% en moyenne. Lors d'une association avec un corticoïde, une hyperlipidémie de type IIb peut apparaître. De plus l'utilisation de statine est alors impossible étant données les interactions, décrites dans la partie traitement de ce manuscrit.

1-5-2-2) Pathologie endocrinienne

1-5-2-2-1) Diabète

C'est la première pathologie responsable de dyslipidémies secondaires

- type 1 : lorsque le diabète est équilibré une légère augmentation des HDL est observée. Dans le cas contraire, en cas de manque d'insuline et donc d'une augmentation de la glycémie, une augmentation des triglycérides est observée.

- type 2 : une hypertriglycéridémie et une diminution des HDL sont observées sans augmentation des LDL. Lors d'un diabète, l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque augmenté par la diminution des HDL. Concernant le LDL cholestérol, comme dans la population générale, son augmentation constitue un risque athérogène. L'insulinorésistance engendre au niveau des hépatocytes une augmentation de la disponibilité des substrats nécessaires à la biosynthèse des TG. En plus d'une anomalie du bilan lipidique, le diabète de type 2 intervient par d'autres mécanismes dans le processus athérogène.

1-5-2-2-2) Hypothyroïdies

Elles entraînent principalement des augmentations du cholestérol LDL. En cas d'obésité associée, une hypertriglycéridémie est décrite. Cependant ces anomalies diminuent avec un traitement hormonal substitutif.

1-5-2-2-3) Hypercorticisme iatrogène et endogène

Une élévation des corticoïdes endogènes ou médicamenteux augmente la production hépatique des triglycérides et également des HDL.

1-5-2-3) Grossesse

Les changements hormonaux dus à la grossesse agissent sur de multiples paramètres dont les lipides. La grossesse révèle une dyslipidémie primaire sous-jacente. Il s'agit notamment des hypertriglycéridémies et hyperchylomicronémie de type V. L'augmentation des TG se fait constamment au cours de la grossesse jusqu'au terme de celle-ci. Les LDL-c et le cholestérol augmentent également.

1-5-2-4) Infection VIH

L'infection par le VIH notamment si la maladie est déclarée et que le nombre de CD4 passe sous la barre symbolique des 200 par mm³ provoque une hypertriglycéridémie.

1-5-2-5) Alcoolisme

L'alcoolisation massive et continue provoque une hypertriglycéridémie. L'alcool stimulerait la production hépatocytaire des Apo-B.

1-5-2-6) Anorexie mentale

Elle provoque une hypercholestérolémie dont le mécanisme est inconnu.

1-5-2-7) Néphropathie :

- Syndrome néphrotique : dans ce cas de figure une hyperlipidémie mixte est observée.

- Insuffisance rénale : elle provoque une hypertriglycéridémie. Le LDL cholestérol n'est pas augmenté alors que le cholestérol total peut l'être. Les anomalies lipidiques sont souvent observées pour une clairance en dessous de 35mL/min. Le phénomène s'expliquerait plus par une diminution de la clairance des lipoprotéines riches en TG que par une augmentation de leur production.

1-5-2-8) Etiologie hépatique :

Une cholestase induit une hypercholestérolémie sévère.

Dans l'insuffisance hépatique toutes les lipoprotéines sont diminuées. Les hépatocytes étant altérés, la production de triglycérides est également diminuée. Les HDL et LDL sont également diminués.

1-6) Conclusion

Pour conclure, les dyslipidémies primaires peuvent être l'origine d'une dyslipidémie secondaire. Il est donc important de vérifier le caractère primaire ou secondaire de la dyslipidémie avant de la prendre en charge. Les dyslipidémies sont souvent observées lors d'une insulino-résistance ou d'une hypothyroïdie. Certains médicaments peuvent également aggraver ou induire ces dyslipidémies.

Partie 2 : Prise en charge des dyslipidémies

La prise en charge des dyslipidémies doit être adaptée à chaque type de dyslipidémie. Lors du diagnostic il est intéressant de connaître l'étiologie. En effet une dyslipidémie secondaire peut révéler une pathologie sous-jacente comme un diabète, un désordre thyroïdien et toutes les autres pathologies ou situations à risque évoquées précédemment. Le traitement devra donc être étiologique. La prise en charge tient également compte des facteurs de risque familiaux et personnels. En effet les patients peuvent « être classés » en différents groupes à risque. Les principaux facteurs de risque personnels sont le tabac, la sédentarité, l'obésité et l'HTA (13).

Les hypercholestérolémies et les hypertriglycéridémies ne se traitent pas de la même manière et n'ont pas les mêmes conséquences sur l'avenir ainsi que les mêmes facteurs de risque associés.

2-1) Les types de prévention (23)

La prise en charge des dyslipidémies est notamment préventive.

2-1-1) Prévention primaire

Elle s'applique aux sujets n'ayant pas encore eu d'accidents cardiovasculaires. Elle s'effectue par le dépistage précoce des anomalies du bilan lipidique. Puis en fonction des recommandations elle se compose d'un traitement hygiéno-diététique qui peut être complété par un traitement médicamenteux. Le but étant de retarder ou limiter l'apparition de complications cardiovasculaires.

2-1-2) Prévention secondaire

Elle s'applique à des sujets ayant déjà eu un accident cardio-vasculaire. Le but étant de limiter les récurrences tout en évitant les nouvelles localisations des plaques

d'athéromes. Le contrôle des facteurs de risques est donc inclus dans la prévention secondaire.

2-1-3) Prévention primo-secondaire

Elle regroupe les deux types de prévention. Elle s'applique à des personnes n'ayant pas encore eu d'accidents cardio-vasculaires mais ayant des plaques d'athéromes infra-clinique. Le but étant de limiter les complications de la ou des plaques déjà présentes tout en évitant l'apparition de nouvelles plaques.

2-1-4) Prévention tertiaire

Elle s'applique à des patients déjà atteint et ayant un stade avancé. Elle a pour but de réduire les complications de la maladie, comme les invalidités. Elle comporte une dimension médicale, sociale et psychologique.

2-2) Evaluation du risque cardiovasculaire

Il est important d'effectuer une prise en charge multifactorielles du patient. Les facteurs de risque ne s'additionnent pas, ils s'amplifient les uns avec les autres. Il est donc important de ne pas les traiter isolément mais d'effectuer une prise en charge globale du patient afin de réduire au maximum son risque cardio-vasculaire à long terme.

Il existe deux modes de calcul du facteur de risque cardiovasculaire global. Il s'agit de la sommation des facteurs aboutissant ou de modèle mathématique s'appuyant sur un modèle de risque défini par des études (13).

2-2-1) Dénombrement des facteurs de risque (13, 24)

Les facteurs sont présentés dans le tableau 5. Ils ont tous la même valeur : 1 si présent et 0 si absent.

Tableau 5 : Les différents facteurs de risques cardiovasculaires.

L'âge	- homme de 50 ans ou plus - femme de 60 ans ou plus
Antécédents familiaux coronaire précoce	- IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou un parent du premier degré de sexe masculin - IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou un parent du premier degré de sexe féminin
tabagisme	Actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
HTA	Traitée ou non
Diabète de type 2	Traité ou non
HDL-c	≤ 0,40 g/l (1 mmol/L)

Il existe un facteur protecteur. L'HDL cholestérolémie supérieure ou égale à 1,6 mmol/L (0,60g/L) est un facteur protecteur qui, dans le dénombrement des facteurs de risque, compte comme -1 et est donc à déduire des autres facteurs de risque.

2-2-2) Les équations de risques

Deux modèles de calcul ont été retenus par l'ANAES en 2004 en France. Il s'agit du modèle se basant sur l'étude de Framingham et du modèle SCORE (26).

2-2-2-1) Framingham (7)

L'étude a été réalisée au États-Unis dans le Massachusetts dans la ville de Framingham. La population de ville comptabilisait 30 000 habitants. Le choix de la ville devait représenter au mieux la population multiraciale des Etats-Unis. Seuls les adultes ont été inclus dans l'étude. L'étude finale porte sur 5209 patients âgés de 31 à 65 ans et suivis pendant 30 ans. L'équation d'estimation du risque d'accident coronarien reste celle recommandée par le NCEP ATP III (*National Education Cholesterol Program, Adult Treatment Panel*) en 2001. Le risque d'IDM et de décès à 10 ans est donc prévisible. Il existe trois niveaux de risque :

- risque faible : risque à 10 ans < 10 % si 0 à 1 facteur de risque

- risque moyen : risque à 10 ans de 10 à 20 % si 2 facteurs de risque

- risque élevé : risque à 10 ans > 20 % si prévention secondaire.

Cependant la détermination du risque cardiovasculaire selon l'étude de Framingham se base sur la population des Etats-Unis. Les accidents cardiovasculaires sont plus élevés qu'en France. Il y a une surestimation du risque. En effet, selon les données de l'OMS le nombre de mort cardiovasculaire pour 100 000 habitants en 2008 est présenté dans le tableau 6 (25).

Tableau 6 : Nombre de décès par accident cardiovasculaire pour 100 000 habitants en 2008.

	Etats-Unis	France
Hommes	190	128
Femmes	122	69

2-2-2-2) SCORE (27-28)

Le projet SCORE a été initié pour développer un système d'évaluation des risques cardiovasculaires adapté à la pratique clinique européenne. L'évaluation du risque se base sur 12 études de cohortes européennes. Le nombre de sujets total est de 205 178 personnes dont 88 080 femmes et 117 098 hommes. Il en ressort deux sous-modèles ; l'un pour les régions à haut risque et l'autre pour les régions de plus faible risque. En France les tables à utiliser sont celles des pays à risque faible. L'étude a été menée sur deux paramètres. D'un côté le cholestérol total et de l'autre le rapport cholestérol total/HDL cholestérol. A titre d'exemple, la planche avec les cartes de calcul du risque cardiovasculaire à 10 ans pour une région à haut risque est présentée en figure 2. La pression artérielle du patient est arrondie à 20mmHg le plus proche. Les planches permettent donc d'évaluer le risque cardiovasculaire à 10 ans en tenant compte de la région, du sexe, de l'âge, du tabagisme, de la tension artérielle ainsi que du taux de cholestérol.

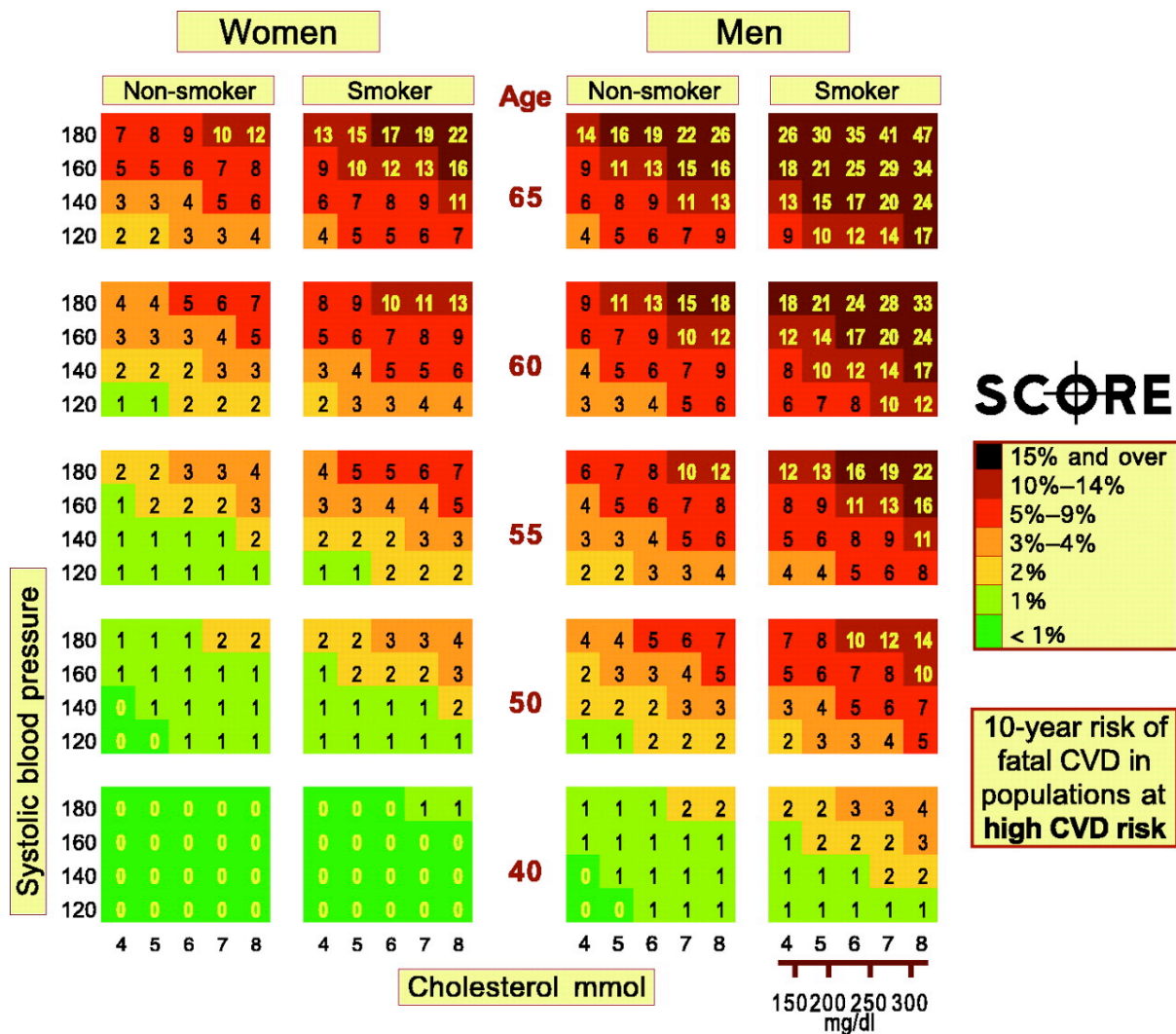


Figure 2 : Table de calcul du risque cardiovasculaire à 10 ans dans les pays à haut risque d'après (29)

La prise en charge dépend du type de dyslipidémie et son étiologie, du caractère de prévention primaire ou secondaire, ainsi que des facteurs de risque associés.

2-3) Recommandations

La prise en charge thérapeutique d'un patient dyslipidémique comprend trois étapes (13, 28) :

- vérification du caractère primaire de la dyslipidémie. Si elle est secondaire, il est recommandé de traiter la pathologie sous-jacente, ou de changer de traitement si la dyslipidémie est iatrogène avant d'instaurer une thérapeutique.

L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie liées à la grossesse sont physiologiques, elles ne doivent pas faire l'objet d'un traitement. Il est recommandé d'arrêter les statines trois mois avant la conception et de ne reprendre celles-ci qu'après la fin de l'allaitement.

- évaluation du risque cardiovasculaire afin de prendre en charge le patient dans sa globalité.

- définition des objectifs thérapeutiques.

L'objectif principal des thérapeutiques hypolipémiantes est d'abaisser le taux de LDL-cholestérol fortement athérogène.

2-3-1) Objectifs thérapeutiques

2-3-1-1) Taux de LDL (13, 28)

Tous les patients ayant un risque élevé ou un taux de LDL-c > 1,6g/l (4,1 mmol/L) de sang doivent suivre les recommandations diététiques.

En fonction des différents facteurs de risque le taux cible de LDL-c peut varier de la façon suivante :

Tableau 7 : LDL-c cible à atteindre en fonction du nombre de facteur de risque

Nombre de facteurs de risque	LDL-c cible
0	< 2,2 g/L (5,7 mmol/L)
1	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)
2	< 1,60 g/L (4,1 mmol/L)
> 2	< 1,30 g/L (3,4 mmol/L)
En prévention secondaire ou patient à haut risque	< 1g/L (2,6 mmol/L)

Pour atteindre les objectifs fixés par des consensus d'experts, la prise en charge diététique est le premier élément à modifier. Il est également conseillé de réduire les autres facteurs de risque (HTA, tabac, sédentarité...). Dans un second temps ou si le patient est en prévention secondaire, un traitement médicamenteux est envisagé.

2-3-1-2) Taux de triglycérides (13, 28)

Toute élévation du taux de triglycérides > 2 g/L isolée ou non doit faire l'objet d'une prise en charge adaptée. Comme pour le cholestérol les premières mesures concernent les règles hygiéno-diététiques maintenues seules pendant trois à six mois. Un traitement médicamenteux adapté sera envisagé si

- Le taux de triglycérides reste > 4 g/L afin de prévenir les risques de pancréatite.
- Le taux de triglycérides reste > 2 g/L et il est associé à un diabète de type 2 ou hypoHDLémie (HDL<0,40g/L) ce qui augmente le risque cardiovasculaire.

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

Le plan de cette partie reprendra les différentes prises en charge dans l'ordre des recommandations.

2-4) Hygiène de vie et diététique

Quel que soit le type de dyslipidémies, l'hygiène de vie et la diététique font partie intégrante de la prise en charge.

L'étude *LYON DIET HEART STUDY* a montré l'importance de la diététique (30). En effet elle étudie chez 605 patients le risque cardiovasculaire pendant 46 mois. Il s'agit d'une étude en prévention secondaire. Les résultats tiennent compte des autres facteurs de risque avec des facteurs de corrections afin d'isoler au mieux le facteur alimentaire. Les patients étaient divisés en deux groupes, ceux pratiquant un régime méditerranéen cardioprotecteur et ceux suivant une alimentation occidentale. Les résultats mettent en évidence une diminution significative de 65% des morts d'origine cardiaque, et de 56% des morts toutes causes confondues dans le groupe avec régime méditerranéen par rapport au groupe témoin. La place de la diététique est donc très importante, cependant

les auteurs de l'étude indiquent qu'elle est plus difficile à mettre en application qu'un traitement médicamenteux, et qu'elle est aussi plus compliquée à suivre dans le temps.

En ce qui concerne l'activité physique, le Programme National Nutrition Santé (PNNS) recommande de pratiquer quotidiennement une activité modérée d'au moins 30 minutes (24). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) donne des recommandations par tranche d'âge. Ainsi, de 5 à 17 ans elle recommande une heure d'activité trois fois par semaine avec notamment des activités soutenues développant la musculature et le squelette. De 18 à 64 ans elle recommande 2h30 à 5h00 d'activité d'endurance modérée ou 1h15 à 2h30 d'endurance soutenue par semaine afin améliorer le système cardiovasculaire. Pour les personnes de plus de 65 ans l'OMS donne les mêmes recommandations que pour les 18 à 64 ans, à la seule différence que trois fois par semaine les activités doivent viser à améliorer l'équilibre (31).

L'activité physique est donc recommandée pour tous types de patients quels que soient l'âge et le poids. Elle entraîne une faible diminution du LDL-C ainsi que des TG, mais contribue à augmenter le taux HDL sanguin. Le profil lipidique ainsi amélioré permet d'expliquer l'amélioration du pronostic cardiovasculaire par rapport à un sujet sédentaire (28, 32, 33).

Les prises en charges diététiques des hypercholestérolémies et des hypertriglycéridémies sont différentes, elles sont détaillées ci-dessous.

2-4-1) Hypercholestérolémie

La prise en charge vise à diminuer la survenue d'évènements cardiovasculaires. Il faut retenir quatre grands principes diététiques : (13, 24, 34)

- la diminution de l'apport d'AGS (acides gras saturés) d'origine animale au profit d'acides gras mono ou polyinsaturés.

- l'augmentation de l'apport d'acides gras polyinsaturés sous forme d'oméga 3. Ils sont principalement retrouvés dans les poissons.

- l'augmentation de la consommation de fibres présentes dans les fruits, les légumes ou céréales.

- la diminution de l'apport de cholestérol alimentaire. Il est retrouvé par exemple dans les œufs, le beurre, et les abats. Il est possible de remplacer le beurre par des

stérols végétaux car ils diminuent la cholestérolémie. Par contre aucune étude à ce jour n'a montré une efficacité sur la morbidité.

Le « régime alimentaire » doit être illustré d'exemples concrets pour le patient. Il doit être capable d'identifier les aliments riches en matières grasses (fritures, charcuteries, arachide). Cependant, il ne faut pas placer que des interdits mais également montrer les alternatives. Il est déconseillé de manger plus de deux fois par semaine de la viande rouge ou des œufs. En parallèle la consommation de poisson au moins deux fois par semaine ainsi que la consommation de volaille est conseillée. Il faut aussi quantifier les apports, par exemple, pour les apports en huile il est conseillé d'en consommer une cuillère à deux cuillères à soupe par jour et par personne. Le patient devrait être capable d'identifier les aliments riches en lipides ou non. Pour l'aider au choix de ses aliments, il faut porter son attention sur la lecture des étiquettes alimentaires. Pour les produits n'ayant pas d'étiquette alimentaire comme les viandes, volailles, ou plats de traiteur il faut lui donner les moyens de se repérer. Cet aspect de la prise en charge est exposé dans la 3^{ème} partie de ce manuscrit.

2-4-2) Hypertriglycéridémie (13, 24, 35)

Les hypertriglycéridémies sont souvent secondaires et liées à une consommation excessive d'alcool et de glucides. C'est la raison pour laquelle les conseils diététiques se portent en partie sur ces deux éléments. De plus une perte de poids est toujours bénéfique pour l'organisme entraînant une diminution de la triglycéridémie. C'est la raison pour laquelle une activité physique régulière est conseillée. Les activités recommandées sont des activités douces mais de longue durée comme la marche. En cas d'hypertriglycéridémie, les objectifs doivent être compréhensibles pour le patient et donc chiffrés si possible. L'alcool sera donc totalement déconseillé. Les sucres et donc les féculents sont déconseillés tout comme le saccharose. Le pain ne doit pas représenter plus d'un quart de baguette soit 60g par repas. Ce qui équivaut à trois pommes de terre mais aussi à 5 ou 6 cuillères à soupe de pâtes, riz, semoules, maïs, légumes secs... La consommation de pâtisseries doit être limitée à deux fois par semaine étant donné leur forte teneur en sucre.

2-4-3) Hyperlipidémies mixtes

Les conseils diététiques reprennent ceux des hypercholestérolémies et ceux des hypertriglycéridémies.

2-5) Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)

2-5-1) Introduction

Dans les années 50, l'étude de Framingham a permis de montrer que l'augmentation du taux de cholestérol induit une majoration du risque cardio-vasculaire (7, 36). C'est à partir des années 60 que des recherches ont été entreprises pour intervenir sur le taux de cholestérol, notamment pour inhiber sa synthèse endogène. Ces propriétés ont été retrouvées dix ans plus tard, dans des substances issues de champignons. Une nouvelle classe pharmacologique était née : les statines ou inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (37).

En France, cinq statines sont actuellement commercialisées ; l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine (38).

2-5-2) propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase inhibent l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA réductase, enzyme assurant la transformation intracellulaire du HMG-CoA en mévalonate (39). Le schéma du mécanisme d'action est représenté en figure 3.

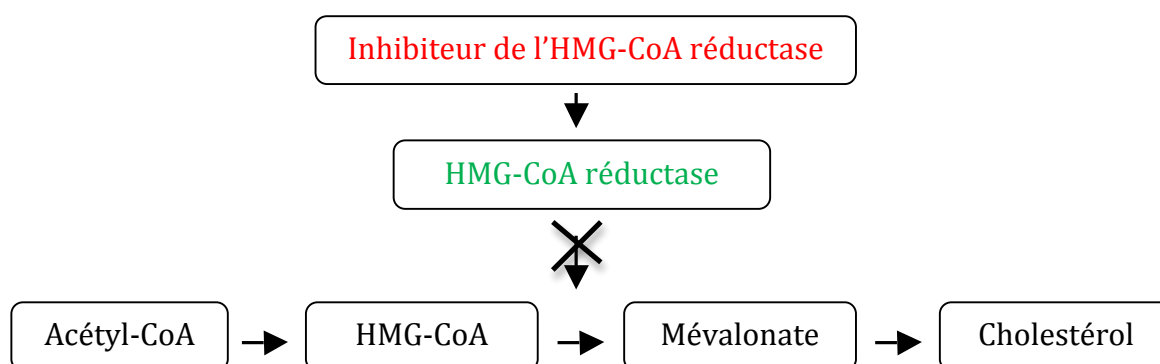


Figure 3 : Mécanisme d'action des statines

Cette réaction constitue l'étape limitante de la synthèse endogène du cholestérol. Cette inhibition entraîne une augmentation des récepteurs à LDL hépatiques, confirmée par l'augmentation de l'ARN messager correspondant. Elle induit en conséquence une captation majorée des LDL dont la concentration plasmatique s'abaisse. L'augmentation des récepteurs LDL hépatiques entraîne également une diminution, à un degré moindre, des IDL et des VLDL.

Par ce mécanisme, les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase entraînent un abaissement dose-dépendant du cholestérol de type LDL allant de 20 à 50%. Il y a également une diminution des triglycérides, mais de moindre importance, de 15 à 30%, et une augmentation légère des HDL de 5 à 12% (37).

En plus de leur effet direct sur les taux de lipoprotéines circulantes, les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase semblent avoir des effets pléiotropes, leur permettant de diminuer le taux d'évènements ischémiques (40). L'effet pléiotrope des statines sera développé dans la partie traitant des voies de recherche et des effets pléiotropes.

2-5-3) pharmacocinétique (41-45)

Dans l'ensemble, l'absorption des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase est bonne et rapide, elle avoisine souvent les 95% sauf pour la pravastatine. L'alimentation peut diminuer leur absorption mais ne modifie pas à terme leur efficacité, en particulier pour l'atorvastatine. Ils sont pour la plupart métabolisés par le foie. Certains comme l'atorvastatine et la simvastatine sont fortement métabolisés par la CYP3A4 et sont donc sensibles à de fortes interactions avec les inhibiteurs enzymatiques. L'élimination étant principalement hépatique, une accumulation peut se produire chez l'insuffisant hépatique.

Certaines statines (cérivastatine, atorvastatine) étant fortement liées aux protéines plasmatiques, il faut penser au risque d'interaction avec les médicaments à marge étroite comme les AVK par exemple.

La demi-vie des statines varie d'une heure à trente heures. Le schéma d'administration de toutes les statines s'effectue en une prise quotidienne facilitant l'observance. La fluvastatine présentant une demi-vie courte existe sous une forme à libération prolongée. Les statines ayant une demi-vie longue exposent le patient à un risque d'accumulation de celle-ci (46).

Les caractéristiques pharmacocinétiques de chaque statine sont présentées dans le tableau 8

Tableau 8 : Caractéristiques pharmacocinétiques des statines

	Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Simvastatine	Rosuvastatine
Prodrogue	non	non	non	oui forme active = bétahydroxyacide	non
Absorption (%)	95-99	98	34	Bien	60-85
Cmax (heures)	1-2	1	1-1.5	1-2 (composé actif)	5
Biodisponibilité (%)	12 (absolue)- 30 (inhibitrice HMGcoA red)		17		20
Effets de l'alimentation sur l'absorption (%)	↓13	↓15-25 (sans effet sur l'activité)	↓30 (sans effet sur l'activité)	0	0
Métabolisme	Hépatique CYP 3A4	Hépatique CYP-2C9		Hépatique CYP 3A	Hépatique Substrat mineur des CYP2C9 et dans de moindres mesures 2C19, 3A4, 2D6
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	98	99	50	>95	95
Métabolites actifs	oui métabolites ortho- et parahydroxylés	non	non	Oui Béta- hydroxyacide	Oui Métabolite N- déméthylé 50% moins actif Lactone inactive
Élimination R/H	H	6/93	20/70	13/60	5/90
Demi-vie d'élimination (heures)	14 20-30 (demi- vie d'activité)	2.3 +/- 0.9	1.5-2	19 (voie orale) 1.9 IV	19

2-5-4) indications (13, 40)

Les statines sont indiquées dans le traitement des dyslipidémies primaires :

- Hypercholestérolémie familiale et polygénique (augmentation des LDL)
- Dys- β lipoprotéïnémie (augmentation des VLDL et des IDL)
- Hyperlipidémie familiale combinée (augmentation du cholestérol et des triglycérides)

Elles peuvent être également utilisées dans le traitement des dyslipidémies secondaires :

- En cas de diabète (si augmentation LDL et augmentation modérée des triglycérides)
- En cas de syndrome néphrotique (augmentation du cholestérol et/ou des triglycérides)

Certaines statines comme la pravastatine interviennent également dans la prévention primaire des événements cardiovasculaires en réduisant la mortalité et la morbidité chez des patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et un risque élevé de présenter un événement cardiovasculaire, ceci en complément d'un régime adapté.

Cependant, après 80 ans il n'est pas recommandé d'utiliser une statine en prévention primaire.

Ces indications font suite à différentes études sur les statines. Quelques études importantes sont présentées ci-dessous. Certaines évaluent les statines en prévention primaire et d'autres en prévention secondaire.

2-5-4-1) Prévention secondaire :

L'étude 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), a été réalisée sur une population de 4444 personnes. La durée moyenne de suivi des patients est de 5,4 années (47). L'étude visait à évaluer l'effet de la baisse du cholestérol avec la simvastatine sur la mortalité et la morbidité chez les patients atteints de maladie coronarienne. Les taux de cholestérol étaient compris entre 2,10 et 3,10g/L. Il s'agit d'une étude randomisée contre placebo. Les patients recevaient donc soit de la simvastatine à 20 ou 40 mg, soit un placebo. Les résultats de cette étude ont montré

pour le groupe sous simvastatine par rapport au placebo une baisse statistiquement significative de :

- 30% pour la mortalité totale
- 34% pour les événements coronaires majeurs
- 42% pour la mortalité d'origine coronaire
- 30% pour les accidents vasculaires cérébraux.

D'autres études similaires telles que CARE ou LIPID ont montré des résultats similaires avec la pravastatine.

Cependant malgré une baisse significative de l'incidence du premier AVC, il n'a pas été montré que les statines aient un rôle dans la prévention de leur récurrence. L'étude HPS (*Heart Protection Study*) a été réalisée sur 20 536 patients atteints d'un diabète, d'une AOMI ou d'une maladie cérébro-vasculaire (48). Il faut également noter que certains patients n'avaient pas d'antécédents de maladie coronaire. L'étude randomisée en double aveugle a réparti les patients en deux groupes : ceux traités par simvastatine 40mg et ceux sous placebo. De plus, l'étude divisait également les patients en deux autres groupes ; ceux recevant une association de vitamines antioxydantes et ceux recevant un placebo. Les patients ne présentaient pas tous une hypercholestérolémie. L'objectif de cette étude était de montrer l'efficacité de la baisse du cholestérol sur l'incidence des AVC. Les résultats de l'étude montrent qu'après 5 ans de traitement la simvastatine à 40 mg par jour a permis de réduire significativement de 13% la mortalité toute cause, et de 17% la mortalité de cause vasculaire par rapport au groupe placebo. Il faut noter également une baisse significative de 38% du premier IDM et de 25% de l'incidence du premier AVC. Cependant l'étude n'a pas montré de prévention de récurrence de l'AVC.

2-5-4-2) Prévention primaire :

En prévention primaire, la pravastatine diminue significativement la survenue d'évènements cardiovasculaires ainsi que la mortalité cardiovasculaire.

L'étude WOSCOPS a été réalisée sur 6595 hommes, de 45 à 64 ans. La période moyenne de suivi était de 4,9 ans. Les patients recevaient soit de la pravastatine 40 mg, soit un placebo (50). Les patients présentaient un cholestérol total de 2,7g/L.

Cette étude en double aveugle a été réalisée pour déterminer si l'administration de la pravastatine aux hommes atteints d'hypercholestérolémie et sans antécédents d'infarctus du myocarde diminue l'incidence des infarctus du myocarde ainsi que des décès par maladie coronarienne. L'étude montre que la pravastatine en prévention primaire diminue significativement de 31% la survenue d'événements coronaires et de 32% la mortalité cardiovasculaire.

2-5-5) Chronobiologie

L'activité de la HMG-CoA réductase étant plus importante la nuit que le jour il est recommandé de prendre les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase le soir au coucher même si certains récapitulatif des caractéristiques du produit (RCP) préconisent une prise à tout moment de la journée (rosuvastatine et atorvastatine) (40). Mais ceci ne doit pas être un obstacle à la compliance du patient à son traitement et dans ce cas, il faut préférer la prise du matin.

2-5-6) Contre-indications et précautions d'emploi

Les conditions suivantes constituent une contre-indication à l'utilisation des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase :

- atteinte hépatique chronique avec une élévation prolongée des transaminases,
- myopathies connues avant le début du traitement.
- toute élévation des CPK doit conduire à l'arrêt du traitement jusqu'à la normalisation de celles-ci. Il est donc important après une chute avec une station prolongée au sol de vérifier ce paramètre biologique.
- grossesse et allaitement.

2-5-7) Conditions d'initiation et suivi du traitement (28)

Selon les recommandations du congrès de l'*European Society of Cardiology* de 2011 il faut, avant toute initiation d'un traitement par statines s'assurer de l'absence d'atteinte hépatique par un dosage des transaminases sériques. Les statines pouvant engendrer une atteinte hépatique il est important de connaître le point de départ. Un

second dosage doit également être effectué 8 semaines après l'initiation du traitement ou augmentation de posologie, puis annuellement.

Si les valeurs sont augmentées mais inférieures à trois fois la normale, le traitement est poursuivi et le dosage renouvelé dans les 4 à 6 semaines.

Si les valeurs sont augmentées et supérieures à trois fois la normale, le traitement sera soit arrêté, ou la posologie sera diminuée, et le dosage renouvelé dans les 4 à 6 semaines. La reprise du traitement après normalisation est possible avec un contrôle des transaminases.

Il convient également d'effectuer un dosage sanguin des CPK afin de s'assurer de l'absence d'atteinte musculaire. Un dosage des CPK doit donc être réalisé avant le début de traitement, 8 semaines après puis annuellement.

Avant le début du traitement si les CPK sont supérieures à cinq fois la normale le traitement ne devra pas être débuté.

Après le début du traitement, si les CPK dépassent cinq fois la norme, alors le traitement sera arrêté et la fonction rénale et les CPK seront contrôlées toutes les deux semaines.

Si les CPK sont inférieures à cinq fois la norme, et qu'il y a des douleurs musculaires associées, il convient de refaire des dosages de CPK plus fréquemment ou si les douleurs musculaires augmentent.

2-5-8) Grossesse et allaitement

De manière générale, les statines sont contre-indiquées au cours de la grossesse, en l'absence de données suffisantes pour évaluer un éventuel effet tératogène. Lorsqu'une grossesse est envisagée, les traitements hypocholestérolémiants peuvent être suspendus dans la plupart des cas. Si une grossesse est découverte en cours de traitement, il convient de rassurer quand au risque malformatif. La patiente peut être orientée vers son médecin en vue de l'arrêt du traitement.

Selon le Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT), l'absence de données sur le passage dans le lait maternel de l'atorvastatine, la fluvastatine, la rosuvastatine, et la simvastatine, incite à les contre-indiquer pendant l'allaitement. La pravastatine est la seule statine utilisable pendant la durée de l'allaitement. La quantité de pravastatine ingérée *via* le lait est très faible : l'enfant reçoit en moyenne moins de 0,5 % de la dose maternelle en mg/kg (51).

2-5-9) Effets indésirables

Une élévation des transaminases apparaît chez environ 2% des sujets traités et survient généralement 3 à 12 mois après le début du traitement. Cette élévation est réversible de façon progressive à l'arrêt du traitement. Les statines doivent être utilisées avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool et/ou présentant un antécédent de maladie hépatique (40).

Les statines sont connues pour avoir des effets indésirables musculaires. La rhabdomyolyse est souvent évoquée s'agissant de l'effet le plus grave. Il existe plusieurs types d'atteintes musculaires. La myalgie se manifeste ainsi par des douleurs musculaires sans élévation des CPK. Il peut également y avoir une élévation des CPK sans douleurs musculaires associées. Si le patient a des CPK inférieures à 10 fois la normale on parle de myosite, et de rhabdomyolyse si elles sont supérieures à 10 fois la normale. La rhabdomyolyse peut s'accompagner d'une myoglobulinurie et d'une insuffisance rénale aiguë qui peut être fatale. L'arrêt du traitement s'impose alors. Le patient doit alors contacter son médecin pour effectuer une prise de sang afin d'évaluer si les CPK sont élevées (37, 52).

Cependant la fréquence des effets indésirables musculaires toutes statines confondues est de 0,1 à 0,2%. Le risque est dose-dépendant. Plus la concentration en statines augmente, plus le risque est élevé, ce qui explique les précautions d'emploi particulières avec l'atorvastatine et la simvastatine et les inhibiteurs du cytochrome P450. Le risque de rhabdomyolyse est de l'ordre de 1/100 000. Ainsi, la cérivastatine a été retirée du marché en 2001 parce qu'elle présentait un risque de décès par rhabdomyolyse plus important que les autres statines. Le taux de décès était de 3.16/1 000 000 contre un taux d'environ 0.15 pour les autres statines (37).

Le tableau 9 présente les effets indésirables rencontrés avec les statines. Les fréquences ne sont pas indiquées car elles varient d'une molécule à l'autre. Certains effets sont plus spécifiques d'une statine que d'une autre.

Tableau 9 : Effets indésirables rencontrés avec les statines d'après la compilation des données du Vidal®. (41-45)

Troubles musculaires	Myosite Rhabdomyolyse
Troubles hépatiques	Hépatite Insuffisance hépatique
Troubles du système nerveux	Etourdissements Céphalées Troubles du sommeil Insomnies Neuropathie périphérique Perte de mémoire
Troubles oculaires	Troubles de la vision (diplopie)
Troubles gastro-intestinaux	Dyspepsie-pyrosis Douleurs abdominales Nausées-vomissements Constipation-diarrhée Flatulences
Troubles de la peau et du système sous-cutané	Prurit Eruptions cutanées Urticaire Problèmes capillaires et du cuir chevelu (y compris alopecie).
Troubles des organes de reproduction et du sein	Troubles sexuels, baisse de la libido Gynécomastie
Troubles du rein et des voies urinaires	Miction anormale (dysurie, nycturie...)
Troubles généraux	Fatigue, asthénie
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Anémie, thrombocytopenie

2-5-10) Interactions médicamenteuses (41-45)

1. Contre-indiquées :

L'association d'une statine, surtout si elle est métabolisée par le cytochrome P450 3A4, avec l'itraconazole, le kétoconazole, la télithromycine, la delavirdine, ou le stiripentol peut majorer le risque de rhabdomyolyse par augmentation des concentrations plasmatiques de la statine, en raison de la diminution du métabolisme hépatique induit par ces molécules associées.

2. Déconseillées :

Les fibrates et le gemfibrozil associés aux statines potentialisent le risque de rhabdomyolyse, avec un effet dose-dépendant.

3. Nécessitant des précautions d'emploi

L'association d'une statine et d'un traitement par AVK nécessite une surveillance plus régulière de l'INR en raison du risque hémorragique. Une adaptation posologique est parfois nécessaire.

La ciclosporine, l'érythromycine, la clarithromycine, le diltiazem, le vérapamil, ou les inhibiteurs de protéases associés aux statines potentialisent également le risque de rhabdomyolyse, avec un effet dose-dépendant.

4. A prendre en compte

Le jus de pamplemousse contient un inhibiteur du cytochrome P450 3A4 qui peut aussi entraîner une augmentation de la concentration plasmatique des statines en diminuant leur métabolisme hépatique, et donc peut accroître leur toxicité éventuelle.

2-5-11) Stratégies thérapeutiques

La prescription initiale est faite à la dose la plus faible. L'efficacité montrée par les dosages LDL et cholestérol, ainsi que la tolérance clinique et biologique montrée par les dosages de transaminases et CPK sont vérifiées environ 6 semaines après le début du traitement.

Si la plupart des statines permettent d'obtenir une normalisation d'environ 80% des hypercholestérolémies, l'efficacité moyenne des statines varie de l'une à l'autre et est montrée dans le tableau 10.

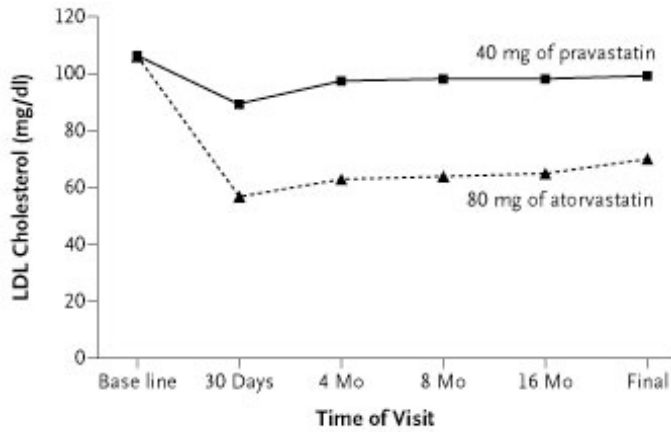
Tableau 10: Médianes de la réduction du LDL-Cholestérol lors d'un traitement par statines

(37)

	Dose journalière (en mg)				
	5	10	20	40	80
Pravastatine		- 22%	- 25%	- 30%	
Fluvastatine		- 15%	- 22%	- 27%	- 34%
Simvastatine	- 23%	- 28%	- 34%	- 41%	- 48%
Atorvasatine		- 41%	- 44%	- 50%	- 61%

Ainsi, même si la susceptibilité individuelle est importante dans la réponse au traitement, le choix de la statine dépend de la diminution du LDL-cholestérol nécessaire pour atteindre l'objectif souhaité en fonction du risque global d'athérosclérose. Plus la diminution attendue est importante, et plus la statine devra être puissante. C'est ainsi que l'étude PROVE-IT compare un traitement par atorvastatine 80mg et pravastatine 40 mg.

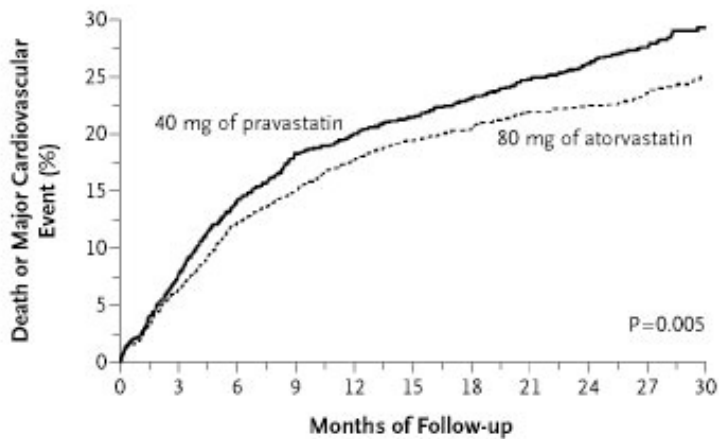
L'étude PROVE-IT (53-54) a été réalisée sur 4162 patients ayant été hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu dans les 10 jours précédant le début de l'étude. La durée de suivi a été de 18 à 36 mois avec une moyenne de 24 mois. Le but de l'étude était de comparer un traitement intensif par atorvastatine 80 mg à un traitement conventionnel avec la pravastatine 40 mg. Les résultats de l'étude ont montré que l'atorvastatine 80 mg permettait une diminution plus importante du LDL-cholestérol aboutissant à des taux moyens de 0,62g/L contre 0,95g/L pour la pravastatine 40 mg comme le montre la figure 4.



No. of Patients						
Pravastatin	1973	1844	1761	1647	1445	1883
Atorvastatin	2003	1856	1758	1645	1461	1910

Figure 4 : Comparaison de la baisse de LDL-c entre la pravastatine 40 mg et l'atorvastatine 80 mg (53).

En ce qui concerne le critère principal de l'étude qui était la récurrence de l'événement, un angor instable, un AVC ou une revascularisation, l'étude montre une amélioration avec l'atorvastatine à court terme ainsi qu'à long terme. Les résultats sont présentés dans la figure 5.



No. at Risk						
Pravastatin	2063	1688	1536	1423	810	138
Atorvastatin	2099	1736	1591	1485	842	133

Figure 5 : Comparaison du pourcentage de mort cardiovasculaire des patients traités par la pravastatine 40 mg ou l'atorvastatine 80 mg (53).

La posologie doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique lors d'un traitement par l'atorvastatine, la fluvastatine ou la rovastatine et lors d'insuffisance rénale avec la lovastatine et la rosuvastatine (13, 46).

Chez les patients polymédicamentés, le choix se porte sur la pravastatine ou la fluvastatine, deux statines peu ou pas métabolisées par le cytochrome P450 3A4.

Si la tolérance est bonne mais l'objectif n'est pas atteint, la dose de statine sera doublée après 6 à 8 semaines, et ainsi de suite jusqu'à l'obtention de l'objectif fixé initialement.

Si la statine est mal tolérée, une autre molécule de la classe peut-être testée, il existe en effet une susceptibilité individuelle variable à chaque statine.

La colestyramine est indiquée si le patient ne tolère aucune statine. Il s'agit d'une résine basique, chélatrice d'acides biliaires.

2-5-12) Voies de recherche et effets pléiotropes (55)

Les effets pléiotropes sont les effets qui se manifestent indépendamment du mécanisme d'action principal. Pour les statines ce sont les effets indépendants de la baisse du LDL par l'action de la HMG-CoA réductase. Ces effets pléiotropes des statines s'expliquent par la baisse des produits intermédiaires de la synthèse du cholestérol. En effet en inhibant la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, les statines diminuent aussi le géranyl et donc le farnésyl pyrophosphate. Or ces deux produits produisent respectivement des protéines géranylgéranylisées et farnésylées à l'origine de la multiplication et de la migration cellulaire et de l'augmentation du stress oxydatif. Ces protéines ont aussi un rôle sur le cytosquelette et la fibrinolyse.

Un des effets pléiotropes le plus connu est l'effet « stabilisateur de plaque ». Il s'explique par une diminution du stress oxydatif, une diminution des processus inflammatoires locaux ainsi que par la diminution des phénomènes de coagulation.

Le stress oxydatif est défini comme un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités anti-oxydantes d'un organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire. (56). Une partie des accidents cardiovasculaire s'effectue sans augmentation des LDL. Des études ont montré que les statines diminuaient le risque relatif d'accidents cardiovasculaires indépendamment du taux de LDL. Cette diminution du taux d'accident

cardiovasculaire est due à la diminution de la protéine C réactive (CRP) qui est un facteur de risque cardiovasculaire.

L'étude présentée ci-dessous montre que l'augmentation de la CRP accroît le risque relatif d'évènements cardiovasculaires (57).

Une étude sur 3745 patients atteints de syndrome coronarien aigu a évalué les relations entre les taux de LDL et de CRP obtenus après traitement avec 80 mg d'atorvastatine ou 40 mg de pravastatine. L'étude a permis de mettre en relation à des doses de LDL-cholestérol identique des risques relatifs différents en fonction du taux de CRP. Les résultats sont représentés sous forme de courbes dans la figure 6.

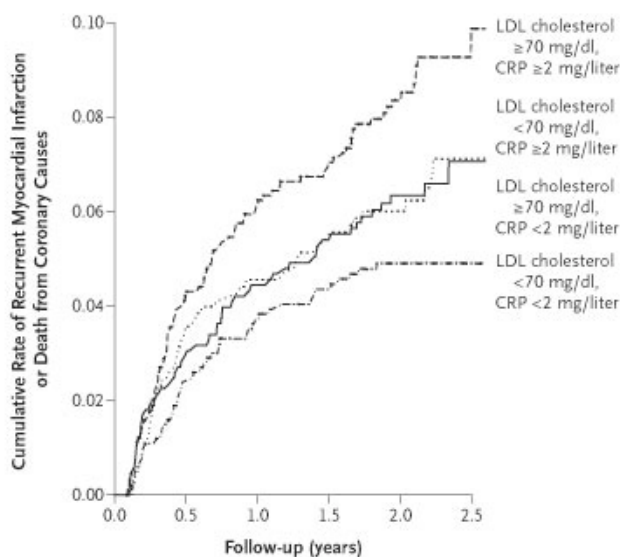


Figure 6 : Comparaison des risques cardiovasculaires en fonction du taux de LDL-c et de CRP (57).

L'étude ci-dessous montre qu'un traitement par statine en diminuant la CRP et le taux de LDL réduit la progression de l'athérosclérose.

Une étude portant sur 502 patients a comparé un traitement intensif par atorvastatine 80mg contre un traitement modéré avec de la pravastatine 40mg, le suivi portant sur l'échographie intravasculaire des plaques d'athéromes. Les taux de LDL et de CRP ont été mesurés à l'inclusion et tout au long de l'étude qui a duré 18 mois. Les résultats de l'étude montrent que le traitement intensif par atorvastatine 80mg réduit

plus fortement la progression de l'athérosclérose que le traitement modéré par pravastatine. L'effet serait dû à une plus forte diminution de la CRP (58).

La diminution de la CRP a montré dans une étude comportant 116 patients une efficacité modeste dans les arthrites rhumatoïdes. Les patients recevaient soit un placebo soit de l'atorvastatine 40mg. Au bout de 6 mois le DAS28 (*disease activity score*) qui permet de calculer l'activité de la polyarthrite rhumatoïde (PR) diminuait de 0,5 dans le groupe sous atorvastatine alors qu'il n'y avait de modification dans le groupe placebo (59).

De plus chez les patients atteints de PR, de lupus érythémateux systémique (LES) ainsi que de spondylarthropathies l'élément déterminant qui semble expliquer l'augmentation du risque cardiovasculaire est l'inflammation. Elle joue un rôle important dans toutes les phases de l'athérome, de son initiation jusqu'à la thrombose (60).

Les statines auraient aussi un rôle dans la prévention de l'ostéoporose. Des tests *in vivo* chez la souris ont montré que les statines stimuleraient la croissance osseuse. La HMG-CoA réductase de certains tissus néoplasiques pourrait être différente de celle des tissus sains et son inhibition spécifique pourrait avoir un intérêt thérapeutique (55).

2-5-13) Conclusion

Les statines sont donc une classe médicamenteuse incontournable dans le traitement de l'hypercholestérolémie comme facteur de risque cardiovasculaire. Elles abaissent le taux de LDL-c et dans une plus faible proportion les triglycérides. Elles diminuent également le risque d'accident cardiovasculaire. Leur efficacité doit être surveillée périodiquement.

Ce sont des molécules prometteuses avec de nombreux effets pléiotropes plus ou moins bien documentés. Dans l'ensemble la preuve de ces effets n'a pas été faite chez l'homme ou n'est cliniquement pas significative, pour le moment.

2-6) Les fibrates

En France quatre fibrates sont commercialisés. Il s'agit du bézafibrate, du ciprofibrate, du fénofibrate et du gemfibrozil. Ils entraînent une diminution des triglycérides ainsi qu'une augmentation des HDL.

2-6-1) Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action (61-63)

Le mécanisme d'action des fibrates est connu depuis les années 80. Il s'effectue dans le noyau des cellules. Les fibrates sont des ligands des récepteurs *peroxysome proliferator activated receptor* (PPAR). Les récepteurs PPAR appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires. Ce sont des facteurs de transcription activés par des ligands. Ils peuvent être activés soit par des hormones telles que les hormones stéroïdiennes ou alors par des molécules comme les acides gras. Il existe trois isoformes de récepteurs PPAR ; les PPAR α , les PPAR β - δ , et les PPAR γ . Ils possèdent tous comme ligand les acides gras. Leurs localisations tissulaires sont différentes. Les PPAR α sont principalement retrouvés dans les tissus comme le foie, les muscles squelettiques et le cœur. Ils jouent un rôle dans la régulation du métabolisme des lipides et des lipoprotéines. Ils jouent également un rôle, tout comme les PPAR γ , dans la régulation de la réponse inflammatoire. Les fibrates agissent principalement sur les PPAR α , certains d'entre eux activeraient également les PPAR γ .

La stimulation de ces récepteurs entraîne le développement des peroxysomes au sein de la cellule. Le taux d'acides gras présents dans les cellules dépend de différents paramètres. Il s'agit notamment de transporteurs comme la FATP (*fatty acid transport protein*) et la FAT (*fatty acid translocase*). Les fibrates augmentent l'expression des gènes aboutissant à la formation de ces 2 transporteurs. C'est ainsi que les fibrates augmentent la concentration des acides gras dans certaines cellules dont les cellules hépatiques.

Les fibrates en se fixant au PPAR α induisent une réponse au niveau nucléaire. En effet ils agissent au niveau transcriptionnel de deux façons. Il y a un phénomène de transactivation *via* la dimérisation des PPAR α aux récepteurs RXR (*retinoïd X receptor*) ainsi qu'un phénomène de trans-répression n'impliquant que le récepteur PPAR α . La

transactivation induira le métabolisme des lipides tandis que la trans-répression induira des propriétés anti-inflammatoires. Les PPAR α modulent l'expression de gènes impliqués dans le transport des acides gras. Ils augmentent l'expression de l'acétyl-CoA synthétase et augmentent donc l'estérification des AG en Acyl-CoA. Les AG ainsi estérifiés vont donc rester au sein de la cellule. Les PPAR α en augmentant également l'expression des gènes CPT-I et II (carnitine palmitotransférase), vont augmenter la capacité des AG à pénétrer dans les mitochondries. La dégradation oxydative des AG est donc augmentée ce qui diminue la quantité d'acides gras libres et donc la synthèse de VLDL.

Le catabolisme intravasculaire des triglycérides est augmenté par les fibrates. En effet en activant les récepteurs PPAR α , ils augmentent la production de la LPL.

En plus de leurs effets sur le catabolisme des acides gras et des triglycérides, les fibrates ont également un effet sur la voie inverse du cholestérol. Ils augmentent en effet la production des apolipoprotéines AI et AII ce qui a pour effet d'augmenter la production d'HDL. Ils diminuent l'expression de la LPL ainsi que de la LCAT. De plus les fibrates augmentent la taille des HDL. Le retour du cholestérol des tissus vers le foie est donc facilité.

Les fibrates en agissant sur les récepteurs PPAR α diminuent la réponse inflammatoire. En effet les LTB₄ (lymphocyte TB₄) induisent leurs propres dégradations en activant les récepteurs PPAR α . Il y aurait comme avec les statines une diminution de la CRP.

Tout comme les statines, les fibrates auraient un rôle sur les plaques d'athérome. Ce rôle serait la diminution de la progression de la plaque voire même une régression dans certains cas.

Pour conclure les fibrates diminuent le taux de triglycérides et augmentent celui de l'HDL-c.

2-6-2) Pharmacocinétique (64-67)

Les fibrates sont des molécules assez anciennes donc moins documentées que les statines sur leurs propriétés pharmacocinétiques, sauf pour le gemfibrozil qui est mieux documenté que les autres. Le métabolisme est peu connu : il s'agit principalement de glucuro-conjugaison. Cependant pour le gemfibrozil, il y aurait une action d'inhibition sur les isoenzymes hépatiques CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 et UGTA3 expliquant un plus grand nombre d'interactions médicamenteuses avec cette molécule. La fixation aux protéines plasmatiques est forte pour tous les fibrates, il existe donc des précautions d'emploi notamment avec les AVK. L'élimination est principalement rénale. Le bézafibrate ayant une demi-vie de 2 heures est pris à raison de 200mg trois fois par jour. Le gemfibrozil doit être administré en 2 prises quotidiennes. Pour les autres fibrates la demi-vie permet de les administrer en une seule prise quotidienne

Tableau 11 : Caractéristiques pharmacocinétiques des fibrates d'après les données du Vidal®

(64-67)

	Bézafibrate	Ciprofibrate	Fénofibrate	Gemfibrozil
Prodrogue			Oui	
Absorption (%)	90 (cp 200mg) 60 (cp LP 400mg)			100 (à jeun) diminué par alimentation
Métabolisme				Oxydation Mécanisme peut connu au niveau hépatique
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	95	Forte (interaction avec AVK)	Forte (interaction AVK)	97
Métabolites actifs			Acide fénofibrique	Métabolite hydroxyméthylé et carboxylé de plus faible activité
Élimination R/H	Presque entièrement par voie urinaire sous forme inchangée ou glycuronide	Sous forme inchangée ou glucuroconjugée	Urinaire sous forme acide fénofibrique ou son dérivé glucuroconjugé	70% urinaire (forme métabolisée)
Demi-vie d'élimination (heure)	2	17	20	20

2-6-3) Indication

Comme pour les statines ainsi que les autres traitements hypolipémiants les indications des fibrates sont toujours associées aux règles hygiéno-diététiques présentées précédemment.

Le gemfibrozil diminue la fréquence des événements cardiovasculaires mais pas la mortalité à long terme comme le montre les études HHS et VA-HIT.

L'étude HHS (*Helsinki heart study*) a été réalisée sur 4081 hommes suivis pendant 5 ans. Elle a été réalisée en double aveugle, les patients ont reçu du gemfibrozil 600mg deux

fois par jour ou un placebo. Les résultats de l'étude montrent une baisse de 34% des évènements cardiovasculaires mais aucune différence en terme de mortalité (68).

L'ÉTUDE VA-HIT a été réalisée sur 2531 hommes suivis pendant 5ans. Les patients ont reçu soit un placebo soit du gemfibrozil à raison de 1200mg par jour fractionné en 2 prises. Les patients inclus dans cette étude avaient tous des antécédents d'évènements coronariens. Ils présentaient également une moyenne basse du taux de HDL. Les résultats de l'étude montrent une diminution de 22% du risque relatif d'évènements cardiovasculaires par une augmentation des HDL ainsi qu'une réduction du taux de triglycérides dans le sang. Mais comme dans l'étude HHS il n'y a pas de baisse de la mortalité démontrée (69).

2-6-4) Contre indication

Les fibrates sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- insuffisance hépatique : les fibrates engendrent des cas d'hépatites aiguës le plus souvent cytolytiques. L'apparition se fait généralement dans les 3 à 12 mois suivant l'instauration du traitement. C'est la raison pour laquelle ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique. Cependant ils sont utilisables en cas d'augmentation des transaminases inférieures à 3 fois la normale (70).

- insuffisance rénale : les fibrates sont éliminés par voie urinaire ce qui explique la contre-indication en cas d'insuffisance rénale. De plus, les fibrates augmentent de 30 à 40% la créatininémie. En dessous d'une clairance à la créatinine < 60mL/min, ils sont contre-indiqués. Le gemfibrozil échappe à cette contre-indication (71).

Pour le gemfibrozil, fénofibrate et le bézafibrate :

- réactions connues de phototoxicité ou de photoallergie avec un fibrate ou une substance apparentée comme avec le kétoprofène.

Pour le gemfibrozil, il faut ajouter la contre-indication en cas de prise de répaglinide. L'interaction entre ces deux molécules se fait au niveau des iso-enzymes du CYP450. Le gemfibrozil engendre une inhibition du métabolisme du répaglinide ce qui augmente sa concentration dans l'organisme. L'excès de répaglinide peut conduire à un coma hypoglycémique (67, 72).

2-6-5) Grossesse/allaitement

En ce qui concerne la grossesse, aucune étude n'a mis en évidence un effet tératogène, mais les données sont trop faibles pour exclure tout risque. Il n'y a pas d'indication des fibrates hors hypertriglycémie majeure > 10g/L chez la femme enceinte afin d'éviter le risque de pancréatite aiguë. Hormis ce cas, il est préférable de ne pas utiliser de fibrates chez la femme enceinte (51).

Concernant l'allaitement il existe peu d'informations sur le passage dans le lait maternel. Il sera donc recommandé d'éviter un traitement par fibrates autant que possible pendant cette période (51).

2-6-6) Effet indésirables

Ne sont présentés dans le tableau 12 ci-dessous que les effets indésirables plus importants. La fréquence de ceux-ci varie en fonction de la molécule utilisée.

Tableau 12 : Effets indésirables importants des fibrates.

Troubles musculaires	Rhabdomyolyse, myopathie, myosite, faiblesse musculaire, myalgie...
Hépatobiliaires	Ictère cholestatique, hépatite, lithiase biliaire, cholécystite, anomalie de la fonction hépatique

2-6-7) Interactions médicamenteuses

L'association de deux fibrates est contre-indiquée car elle majore le risque de rhabdomyolyse.

L'association avec une statine est déconseillée car elle majore le risque de rhabdomyolyse.

L'association d'un fibrate avec des AVK nécessite des précautions d'emploi. En effet, les fibrates sont fortement liés aux protéines plasmatiques, il existe donc un risque de déplacement des AVK vis-à-vis des protéines plasmatiques ce qui augmenterait la partie libre et donc active. Un renforcement des contrôles de l'INR est donc nécessaire.

Ces contrôles sont obligatoires pour toute instauration, modification ou arrêt d'un médicament. Ils s'effectuent 48 à 72 heures après le changement.

L'association fénofibrate/ciclosporine nécessite également des précautions d'emploi. En effet il y a un risque d'augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine. C'est avec le gemfibrozil qu'il y a le plus d'interactions. En effet, celui-ci est un inhibiteur enzymatique. C'est un inhibiteur des CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGTA1 et UGTA3. Il y a donc des interactions avec les médicaments métabolisés par ces isoenzymes. C'est notamment le cas du répaglinide avec lequel il est formellement contre-indiqué. En effet l'association du répaglinide avec le gemfibrozil peut augmenter d'un facteur huit la concentration en répaglinide et donc accentuer le risque hypoglycémique. Il en est de même avec le glimépiride (72).

2-7) Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol : ézétimibe

L'ézétimibe est le représentant de cette classe médicamenteuse.

2-7-1) Propriétés pharmacologiques

L'action de l'ézétimibe s'effectue par l'inhibition sélective de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. Il agit au niveau du transporteur des stérols, le *Niemann-pick C1 like 1* (NPC1L1). Ce transporteur a pour fonction de permettre l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols. Bien que la baisse du cholestérol diminue la morbi-mortalité, aucune étude n'a montré que l'ézétimibe réduisait celle-ci (73).

2-7-2) Propriétés pharmacocinétiques

L'ézétimibe est rapidement absorbé et subit une importante glucuroconjugaison aboutissant à l'ézétimibe-glucuronide pharmacologiquement actif. Les repas n'influencent pas l'absorption, il peut donc être pris pendant ou en dehors des repas.

La fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 99% pour l'ézétimibe et de 90% pour sa forme active. Cette forte fixation génère des interactions médicamenteuses notamment avec les AVK.

Le métabolisme est hépatique. Il s'agit notamment de glucuroconjugaison aboutissant à la forme pharmacologiquement active l'ézétimibe-glucuronide. La forme active métabolisée représente 80 à 90% de la molécule dans le plasma.

L'élimination est digestive. La demi-vie est de 22 heures ce qui permet à l'ézétimibe d'être administré en une seule prise quotidiennement.

2-7-3) Indication (75)

L'ézétimibe est indiqué dans le traitement des hypercholestérolémies primaires en association avec une statine si celle-ci ne suffit pas en association avec un régime adapté. Elle permet de diminuer les doses de statines utilisées afin d'abaisser le LDL-c en dessous de la valeur cible du patient.

L'ézétimibe peut être utilisé en monothérapie chez les patients si une statine est inappropriée ou mal tolérée.

Cependant il n'y a pas d'étude montrant la diminution de la mortalité sous ézétimibe.

2-7-4) Contre indication

De part son métabolisme hépatique, l'ézétimibe est contre-indiqué chez les insuffisants hépatiques.

2-7-5) Grossesse/Allaitement

Il n'y a aucune donnée concernant la prise d'ézétimibe pendant la grossesse. Il est donc préférable de ne pas l'utiliser chez la femme enceinte.

Concernant la prise d'ézétimibe pendant l'allaitement, ne connaissant pas les conséquences d'une administration chez le nourrisson de l'ézétimibe, il ne doit pas être utilisé chez la femme durant l'allaitement.

2-7-6) Effets indésirables de l'ézétimibe (73)

L'ézétimibe est généralement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont d'ordre digestif. Les principaux effets indésirables sont listés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Principaux effets indésirables de l'ézétimibe.

Gastro-intestinaux	Diarrhée, flatulences, douleurs abdominales, dyspepsie, reflux gastro-oesophagien, nausées Augmentation ASAT, ALAT, gamma-GT Lithiase biliaire
Musculaires	Arthralgies, crampes musculaires, douleurs cervicales, augmentation des CPK

2-7-7) Interactions

L'association cholestyramine/ézétimibe diminue de moitié l'aire sous la courbe de l'ézétimibe et son métabolite actif ce qui diminue donc son efficacité. L'aire sous la courbe représente la concentration plasmatique en fonction du temps. L'exposition du patient à l'ézétimibe sera donc diminuée.

L'association avec les fibrates augmente le risque de lithiase biliaire.

L'association avec la ciclosporine augmente l'aire sous la courbe de l'ézétimibe. Il faut donc prendre en compte ce facteur lors de l'initiation du traitement par ézétimibe chez des patients sous ciclosporine.

Comme avec les statines et les fibrates, une augmentation de l'INR est attendue avec les AVK. Il faudra donc renforcer le suivi biologique de l'INR 48 à 72 heures après l'instauration, la modification ou l'arrêt de l'ézétimibe.

2-8) Résine chélatrice des acides biliaires : cholestyramine

La cholestyramine est la seule résine chélatrice des acides biliaires disponible sur le marché français.

2-8-1) Propriétés pharmacologiques (76)

La cholestyramine est une résine basique synthétique échangeuse d'ions. Elle possède une forte affinité pour les acides biliaires. La fixation des acides biliaires sur la résine court-circuite le cycle entérohépatique et augmente leur élimination dans les selles. Elle échange des ions chlorures contre des acides biliaires.

L'étude « NHLBI *Type II Coronary Intervention* » comparant la cholestyramine à un placebo ne permet pas de montrer une différence significative entre la cholestyramine et le placebo à long terme concernant la progression des plaques d'athéromes. A notre connaissance il n'existe pas à ce jour d'étude montrant que cholestyramine diminue la mortalité à long terme.

2-8-2) Propriétés pharmacocinétiques

La cholestyramine n'est pas absorbée. Elle est éliminée telle quelle dans les selles.

2-8-3) Indication

La cholestyramine est indiquée en cas d'hypercholestérolémie de type II ainsi qu'en cas de prurit lié à une cholestase. Elle sera à prendre avant chaque repas.

2-8-4) Contre indication

- absolues :

Insuffisance hépatique et obstruction des voies biliaires.

- relatives

Constipation chronique

Association aux acides biliaires

2-8-5) Grossesse/Allaitement (76)

Concernant la prise de cholestyramine pendant la grossesse il n'y pas d'information inquiétante ni de démonstration d'un risque nul. La cholestyramine est donc à éviter.

Concernant la prise de cholestyramine pendant l'allaitement : le traitement ne doit être envisagé que chez les patientes à très haut risque cardiovasculaire ou alors en cas de prurit lié à une cholestase gravidique ou non. La cholestyramine pourrait diminuer l'absorption de vitamines liposolubles ainsi que d'acide folique.

Il est recommandé de prendre une supplémentation en vitamines (notamment liposolubles) à distance de la cholestyramine.

2-8-6) Effets indésirables (76)

Le principal effet indésirable de la cholestyramine est le ralentissement du transit intestinal pouvant aller de la constipation à l'occlusion intestinale. Des douleurs abdominales, ballonnements, météorisme ainsi que des diarrhées et stéatorrhées sont également décrites.

2-8-7) Interaction (72, 76)

Dans l'ensemble, il faut prendre la cholestyramine à distance des autres thérapeutiques. Les recommandations sont soit une prise 1 à 2 heures après la prise d'un autre traitement ou 4 heures avant.

Il faudra notamment être prudent avec les AVK, les digitaliques ainsi que la lévothyroxine qui sont des médicaments à marge thérapeutique étroite.

Le traitement concomitant par des acides biliaries (acide chénodésoxycholique et acide ursodésoxycholique) est déconseillé. Une diminution des effets thérapeutiques est attendue en raison de la fixation des acides biliaries sur la résine.

2-9) Acides gras oméga 3 :

2-9-1) Propriétés pharmacologiques

Les acides gras oméga 3, EPA et DHA sont des acides gras essentiels. Ils abaissent le taux de triglycérides sanguins et donc de VLDL. Les EPA et DHA sont de mauvais substrats pour la synthèse des triglycérides. De plus la bêtaoxydation des acides gras augmente après l'administration d'acides gras oméga 3.

L'effet hypolipémiant à long terme n'est pas connu.

2-9-2) propriétés pharmacocinétiques

Les acides gras oméga 3 subissent plusieurs étapes de métabolisation. Les acides sont envoyés vers le foie où ils seront intégrés dans les différentes lipoprotéines. Un échange entre les phospholipides membranaires et ceux des lipoprotéines est alors possible. Les acides gras peuvent alors servir à assurer une partie des besoins en énergie par oxydation.

2-9-3) Indication

Les acides gras omega-3 sont indiqués en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en association au traitement de référence. Ils sont également indiqués dans les hypertriglycéridémies de type IV en monothérapie, IIb et III en association avec les statines si celles-ci sont insuffisantes.

2-9-4) Grossesse/Allaitement

A notre connaissance il n'existe pas de données sur l'utilisation des acides gras oméga 3 pendant la grossesse ou l'allaitement. Par mesure de prudence il ne faudra pas les utiliser chez la femme enceinte au allaitante.

2-9-5) Effet indésirables

Les principaux effets indésirables sont gastro-intestinaux, il s'agit de dyspepsie et de nausées. C'est pour cette raison qu'il est conseillé de prendre ces traitements au cours du repas. Plus d'un patient sur cent serait concerné.

2-9-5) Interaction

Une interaction est possible avec les AVK, des dosages de l'INR sont donc à effectuer à l'initiation ou à l'arrêt du traitement.

2-10) Citrate de bétaïne

2-10-1) Propriétés pharmacologiques

La bétaïne intervient dans la synthèse des phospholipides et à une action sur la motricité gastrique.

2-10-2) Indication

Le citrate de bétaïne est un traitement adjuvant des hypertriglycémies mineures en complément d'un régime assidu.

2-10-3) Grossesse/Allaitement

Aucune donnée n'est disponible à notre connaissance sur son utilisation pendant la grossesse. Le citrate de bétaïne est à éviter pendant la grossesse.

2-11) Conclusion générale et rappel des traitements de référence

Il existe donc plusieurs traitements des dyslipidémies, le traitement de référence reste le traitement par statines. En effet à l'heure actuelle, seules les statines ont prouvé leur efficacité en terme de diminution de la mortalité à long terme. Ce sont donc les

molécules à privilégier. Il ne faut cependant pas négliger l'intérêt de régime alimentaire qui permet lui aussi de faire baisser la mortalité.

Partie 3 : Education thérapeutique du patient à l'officine

3-1) Préambule :

3-1-1) Qu'est-ce que l'éducation thérapeutique ?

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) a été définie en 1998 par l'OMS comme « *un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient. Il comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées, et les comportements de santé et de maladie du patient. Il vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie. L'éducation devrait rendre le patient capable d'acquérir et maintenir les ressources nécessaires pour gérer de manière optimale sa vie avec la maladie* » (77). La prise en charge éducative fait intervenir différents professionnels et est centrée sur le patient. Elle a été intégrée dans le code de la santé publique par la loi HPST en 2009.

3-1-2) Quelles sont les finalités de l'ETP (78)

L'objectif de l'ETP est de permettre au patient d'acquérir des compétences pour mieux vivre avec leur maladie au quotidien. L'ETP a deux atouts majeurs :

Le premier concerne les patients : il s'agit en effet pour eux d'acquérir des compétences en terme d'autosoins et/ou des compétences d'adaptation. Elles sont définies par la HAS de la façon suivante :

- compétences d'autosoins :
 - Soulager les symptômes
 - Prendre en compte les résultats d'une autosurveillance, d'une automesure.

- Adapter des doses de médicaments, initier un auto-traitement
- Réaliser des gestes techniques et de soins.
- Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activités physique, etc.)
- Prévenir des complications évitables.
- Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie.
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.
- Les compétences d'adaptation :
 - Se connaître soi-même, avoir confiance en soi.
 - Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.
 - Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique.
 - Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles.
 - Prendre des décisions et résoudre un problème.
 - Se fixer des buts à atteindre et faire des choix.
 - S'observer, s'évaluer et se renforcer.

Le second atout concerne la collectivité. En effet, une étude a montré que l'ETP réduirait le coût de la prise en charge des patients dans le cadre des maladies chroniques. Cette réduction des coûts se fait par la diminution des visites en urgence, de la durée et du nombre d'hospitalisation, une réduction des arrêts de travail et une baisse du nombre de complications (79). Selon nous, il est difficile de quantifier l'impact économique d'un programme d'ETP dans les dyslipidémies. Cependant, les maladies de l'appareil circulatoire représentaient le premier poste de dépense en 2002 avec 12,6% des dépenses soit 13,6 milliards d'euros. Environ la moitié des dépenses est effectuée à l'hôpital. Il est donc logique de penser qu'une diminution des hospitalisations diminuerait les coûts de prise en charge des dyslipidémies (80).

Selon un rapport de la HAS, les programmes d'ETP hors suivi des AVK ont un impact économique favorable en diminuant le nombre de ré-hospitalisation (81).

L'ETP est efficace pour notre système de soins. En effet, un euro investi en ETP ferait économiser 4 euros à la sécurité sociale (82).

3-1-3) Quels patients sont éligibles à l'ETP ? (78)

Tous les patients ayant une maladie chronique doivent se voir proposer une éducation thérapeutique. Elle peut être proposée à tout âge ainsi qu'à tout stade de la maladie. Les proches peuvent également rentrer dans le processus. Le niveau intellectuel ou social des patients ne doit pas être un frein à la proposition d'une éducation thérapeutique. Les objectifs seront fixés en accord avec le patient et le soignant en fonction de la pathologie et du patient.

3-1-4) Comment se déroule l'ETP ? (78, 83)

L'ETP est un processus continu qui comporte quatre étapes principales. Ces étapes sont indispensables à la bonne réalisation d'une ETP personnalisée pour chaque patient :

- Diagnostic éducatif : il permet au soignant de mieux connaître le patient, d'identifier ses besoins. Il permet aussi de voir la situation du patient, son milieu socio-environnemental, ainsi que sa personnalité et sa réceptivité à une éducation thérapeutique. Il s'agit donc d'une image de la condition du patient au moment de l'entretien par rapport à sa maladie. Il se déroule sous la forme d'un entretien mené par le soignant et non d'un questionnaire figé. L'entretien a pour but de laisser le patient s'exprimer. Le diagnostic éducatif est également évolutif en fonction de l'évolution des circonstances de vie et des besoins du patient.
- Définition d'un programme personnalisé pour chaque patient : il convient de se mettre en accord avec le patient sur ses propres besoins d'un programme permettant l'acquisition de compétence pour lui permettre de mieux vivre avec sa maladie. Les objectifs sont négociés avec le patient en fonction de ses besoins.
- Planification et mise en œuvre des séances d'ETP : les séances peuvent être individuelles ou collectives selon les thèmes abordés et les besoins des patients. Il est important d'adapter le contenu ainsi que les supports et les techniques d'apprentissage au patient.
- Evaluation des compétences : elle peut se dérouler lors d'une séance, ou à la suite d'une séance d'éducation ou au début d'un nouveau rendez-vous. Elle permet de faire le point avec le patient sur les séances d'éducation. Elle permet également de voir si les notions abordées ont bien été assimilées. Elle peut faire l'objet de la planification de nouvelle

séance en fonction des items non acquis ou en prévision de l'acquisition de nouveaux items.

3-1-5) Financement de l'ETP (84-85)

Les financements proviennent soit de l'ARS soit des caisses primaires d'assurance maladie. L'ARS propose des financements sous forme de forfait par patient. Les montants actuels sont de l'ordre de 250 euros pour 3 à 4 séances.

En ville, le financement de l'ETP passe essentiellement par les fonds d'intervention de l'Assurance maladie obligatoire que sont les fonds de prévention des différents régimes, principalement le Fonds National de Prévention et d'Education en Information Sanitaire (FNPEIS) et le Fonds d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins (FIQCS). Pour le moment, les programmes financés par le FIQCS ont pour population cible les patients atteints de diabète, de pathologies cardiovasculaires ainsi que les patients atteints de pathologies respiratoires comme l'asthme.

3-1-6) Quels sont les intervenants concernés par l'ETP ? (86-87)

Tout professionnel de santé (médecin, pharmacien, infirmier, préparateur en pharmacie, aide soignant...) se doit d'informer le patient de la possibilité de bénéficier d'une ETP. Il peut simplement servir de relais et renvoyer vers un autre professionnel de santé habilité à dispenser une ETP.

L'ETP est assurée par une équipe multidisciplinaire centrée sur le patient. Elle est mise en œuvre par des professionnels de santé formés à l'ETP. La formation minimum à l'ETP est décrite dans la loi : elle est de 40 heures, elle peut faire partie de la formation initiale, ou de la formation continue. Elle permet l'acquisition de compétences dans les 4 domaines suivants :

- Compétences relationnelles ;
- Compétences pédagogiques et d'animation ;
- Compétences méthodologiques et organisationnelles ;
- Compétences biomédicales et de soins.

Les associations de patients peuvent elles aussi participer à l'ETP. En effet, ces associations relaient souvent des informations émanant de professionnels de santé. Des échanges entre les patients sur leurs pathologies, leurs traitements ou leurs problèmes quotidiens ainsi que leurs solutions sont souvent réalisés dans ces associations.

3-1-7) L'ETP dans le cadre de la loi HPST

La loi précise que les programmes d'ETP doivent être mis en œuvre par au moins deux professionnels de santé de professions différentes. Il doit y avoir un coordinateur. L'un des deux professionnels doit être médecin (88).

La Loi Hôpital Patient Santé et Territoire (HPST) de 2009, précise les missions confiées par l'Etat aux pharmaciens d'officine.

Selon l'article L.5125-1-1 du Code de la santé publique créé par la loi N°2009-879 du 21 juillet 2009 – art 38 : (89)

« Dans les conditions définies par le présent code, les pharmaciens d'officine :

1° Contribuent aux soins de premier recours définis à l'article L. 1411-11 ;

2° Participent à la coopération entre professionnels de santé ;

3° Participent à la mission de service public de la permanence des soins ;

4° Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;

5° Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-5 ;

6° Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement mentionné au 6° du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles ayant souscrit la convention pluriannuelle visée au I de l'article L. 313-12 du même code qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;

7° Peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L. 4011-1 du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets ;

8° Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes ».

Dans ce texte de loi, il y a deux notions qui renvoient à l'ETP : le 5^{ème} alinéa avec « *peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients* » et le 1^{er} alinéa avec « *contribuent aux soins de premier recours* ». Ces soins de premiers recours sont définis par l'article L1411-11.

Selon l'article L1411-11 modifié par la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 - art. 36 « *L'accès aux soins de premier recours ainsi que la prise en charge continue des malades sont définis dans le respect des exigences de proximité, qui s'apprécie en termes de distance et de temps de parcours, de qualité et de sécurité. Ils sont organisés par l'agence régionale de santé au niveau territorial défini à l'article L. 1434-16 et conformément au schéma régional d'organisation des soins prévu à l'article L. 1434-7. Ces soins comprennent :*

1°La prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients ;

2°La dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique ;

3°L'orientation dans le système de soins et le secteur médico-social ;

4°L'éducation pour la santé. » (90)

Le pharmacien doit donc participer au suivi des patients ainsi qu'à l'éducation pour la santé. Ces textes de loi donnent donc une légitimité à la place du pharmacien dans un programme d'ETP en tant que spécialiste du médicament.

3-1-8) La singularité de l'ETP

3-1-8-1) ETP et information (86)

L'ETP se distingue de l'information. En effet, des méta-analyses d'études contrôlées randomisées concernant l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde ainsi que la prise au long cours d'antivitamines K ont montré que l'information seule ne suffisait pas à aider les patients à gérer leur maladie au quotidien contrairement à l'ETP.

L'information peut être écrite ou orale et remise au patient lors d'une consultation, d'une délivrance de médicament ou d'un séjour à l'hôpital. Il s'agit d'un

message remis au patient sans évaluation de la compréhension de celui-ci. Il s'agit de tenir au courant le patient.

L'ETP, de part ses différentes phases, assure la compréhension du patient.

3-1-8-2) ETP et prévention (91)

La prévention est définie par l'OMS comme « *l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps* ». Elle a pour but de faire comprendre à un individu ou un groupe d'individu dans le cadre de campagne les risques encourus pour un ou des facteurs sur une pathologie. Dans le cadre des dyslipidémies des actions de prévention sont souvent rencontrées. Elles consistent à sensibiliser la population à la pratique d'une activité physique associée à une alimentation équilibrée. En tant que pharmacien d'officine, plusieurs supports sont à disposition. Il existe plusieurs sources possibles comme les documents émanant de la société de cardiologie ou du Cespharm.

L'ETP s'adresse à des personnes malades ou ayant de forts facteurs de risque comme une dyslipidémie. Elle a pour but d'aider le patient à mieux vivre avec sa maladie et à améliorer sa prise en charge.

3-2) L'ETP dans les dyslipidémies

3-2-1) Pourquoi réaliser une éducation thérapeutique chez les patients présentant une dyslipidémie ?

Les dyslipidémies sont des pathologies indolores et dont les répercussions ne sont pas immédiates. Or dans les maladies chroniques un des grands défis de la prise en charge est l'observance. Deux publications illustrent le fait que, dans les dyslipidémies, l'observance n'est pas toujours présente.

La première est une étude qui a été réalisée sur 100 patients diabétiques de type 2. Le sexe ratio H/F était de 1,1 et 55% des patients avaient plus de 65 ans. Quarante-six pour cent des patients étaient sous statines, 10% sous fibrates, 1% sous Ezetrol®, et 3% avaient une association statines/Ezetrol®. Les résultats de cette étude montrent que 34% des patients ne connaissent pas l'intérêt d'abaisser la cholestérolémie. 46 % des

patients indiquent ne pas avoir pris au moins une prise sur l'année. 12% indiquent ne pas prendre au moins une prise sur un mois. Parmi ces derniers, 38 % évoquent l'oubli à cause de l'horaire de prise du soir. En ce qui concerne les règles hygiéno-diététiques, 55% des patients estiment les avoir peu suivies et 17% affirment ne pas les avoir suivies du tout (91).

La deuxième publication évoque l'observance des traitements chroniques. Il y est décrit que près d'un patient sur deux ne serait pas ou peu observant vis-à-vis de son traitement hypolipémiant (92). Les freins à l'observance seraient :

- un nombre important de médicaments prescrits à des horaires de prises différents
- une mauvaise tolérance au traitement
- une mauvaise information du patient sur la justification du traitement et des règles hygiéno-diététiques.

Il est également constaté que les patients polymédicamentés favorisent la prise des traitements symptomatiques comme ceux soulageant la douleur, plutôt que ceux à visée prophylactique (92).

Même si les articles, dans le domaine, ne publient pas tous les mêmes chiffres, il est admis que pour les dyslipidémies, l'observance du traitement n'est pas respectée scrupuleusement. Au vu de ces observations, il est donc important pour les professionnels de santé d'entrer dans une démarche éducative du patient. Déontologiquement, dans le cadre des dyslipidémies, le pharmacien d'officine doit, soit proposer à ses patients d'intégrer un programme d'ETP, soit d'adopter une démarche éducative vis-à-vis de ceux-ci.

3-2-2) Qu'est-ce que l'observance et comment la mesure t-on ? (93)

L'observance thérapeutique peut être définie comme le degré d'adéquation entre le comportement du patient et les recommandations de son médecin concernant sa pathologie. L'observance porte donc sur la prise en charge globale du patient. Elle englobe donc la notion d'observance médicamenteuse mais également la notion d'une observance plus générale sur les règles hygiéno-diététique ainsi que sur le respect de la surveillance prescrite (analyses biologiques, consultations médicales, etc.). Un patient est considéré comme observant s'il prend en moyenne plus de 80% de ses traitements.

Cependant, certains patients peuvent être observants pour une partie de leurs traitements. J'ai constaté lors de mon activité professionnelle que les statines, de part leurs effets indésirables et la polémique récente sur leur utilité et leur dangerosité, peuvent effrayer certains patients et ne sont pas toujours prises.

Plusieurs termes se rapprochent de l'observance. Pour être précis, il faut savoir les distinguer.

La compliance est définie comme le comportement du patient qui consiste à suivre parfaitement les recommandations médicales. Mais le terme de compliance envoie de part sa sémantique à une idée de soumission. En effet la compliance vient de l'anglais « *to comply with* » qui veut dire se soumettre (93).

L'adhésion thérapeutique englobe dans sa définition les attitudes et la motivation des patients à suivre leurs traitements. Il est très difficile de mesurer ce paramètre. L'adhésion est pourtant fondamentale puisqu'elle s'intéresse au point de vue du patient. L'adhésion, de part son caractère attitudinal, est donc un paramètre indispensable à l'observance (93).

Il existe plusieurs méthodes permettant la mesure de l'observance thérapeutique. Des méthodes sont dites directes et d'autres indirectes (94).

Les méthodes directes sont présentées dans le tableau 14.

Tableau 14 : Méthodes d'évaluation directes de l'observance (94).

Méthodes	Avantages	Inconvénients
Dosage du ou des médicaments Dosage d'un marqueur biologique	Vérification de l'utilisation récente	Variation cinétique intra et inter-patients. Pas possible pour tous les médicaments. Coût important. Effet inducteur de prise (avant le dosage)
Observation directe par un tiers de la prise de médicament.	Sensibilité accrue	Chronophage pour le tiers et non réalisable en continu.

A l'officine, les méthodes directes sont difficilement applicables. En effet, dans ce cadre nous n'avons que très rarement accès aux données biologiques, d'autant plus que dans ce cas de figure, il peut s'agir du dosage du médicament lui-même. L'observation par un tiers malgré le fait qu'elle soit chronophage et non réalisable en continue pourrait éventuellement être appliquée par un membre de l'entourage du patient.

Les méthodes indirectes : (94)

L'auto-questionnaire est un questionnaire auto-administré par le patient. Il peut être anonyme, ce qui peut diminuer le sentiment de jugement du patient. Il permet au patient de détailler les raisons de son adhésion ou de son absence d'adhésion au traitement. Il permet donc d'obtenir les motivations et les freins du patient. Cependant les données recueillies dépendent de la qualité du questionnaire. Dans les dyslipidémies, il n'existe pas de questionnaires établis et validés.

Les entretiens reposent sur des informations données par le patient. Mais contrairement à l'auto-questionnaire, il n'est pas anonyme et les patients peuvent avoir tendance à répondre suivant un modèle de « bon patient » et donc à majorer l'observance. Les entretiens sont chronophages et dépendent également des questions posées et de l'habileté de la personne qui mène l'entretien.

Le dénombrement des médicaments peut s'effectuer sous plusieurs formes. Il peut s'agir de comptabiliser les comprimés restant dans la boîte depuis que le patient l'a entamée et ainsi en déduire le nombre de comprimés oubliés. Cependant cette méthode n'est applicable que si le patient pense à rapporter ses boîtes à chaque renouvellement ou à chaque visite médicale. Les comprimés absents du blister ne sont pas forcément des comprimés ingérés.

Le taux de renouvellement des ordonnances peut donner une indication sur l'observance. En effet, grâce aux outils informatiques, il est facile d'obtenir les dates de délivrance pour chaque médicament délivré. Il est intéressant de prendre une période assez longue afin d'avoir le plus de renouvellements possibles. Le fait de prendre une longue période permet de gommer les renouvellements précoces du fait de départ en vacances par exemple. L'apparition de conditionnements trimestriels pour certaines spécialités diminue le nombre de renouvellements et donc la sensibilité de la méthode,

mais cependant, ces conditionnements augmenteraient l'observance. Toutefois, avec cette méthode, rien ne prouve que les comprimés aient bien été ingérés par le patient.

Les méthodes indirectes sont plus facilement utilisables à l'officine. Bien qu'aucun auto-questionnaire n'ait été validé dans le cadre des dyslipidémies, ils permettent de recueillir des informations sur un ensemble plus large de patients que les entretiens et peuvent faire l'objet de « campagne » sur une période donnée. Cependant, les entretiens, qui peuvent être inclus dans le diagnostic éducatif, permettent d'obtenir des réponses plus précises sur les raisons d'une non-observance éventuelle pour un patient donné. Le dénombrement des comprimés est plus difficile à mettre en place étant donné que le patient doit penser à prendre l'ensemble de ses médicaments sur lui. Le taux de renouvellement peut être un bon indice notamment s'il est couplé à l'entretien.

Pour conclure, les entretiens semblent être la méthode la plus intéressante pour une pratique officinale. En effet, ils permettent de refléter le taux d'observance avec les mots du patient, ils permettent également au soignant d'adapter les questions au fur et à mesure de l'entretien pour obtenir plus de précisions sur les raisons d'une non observance. Ce dernier point permet notamment de trouver des solutions pour le patient avec lui.

3-2-3) Les cofacteurs d'observance (95)

Plusieurs cofacteurs entrent en jeu dans l'observance thérapeutique. Ils interagissent les uns avec les autres mais aucun n'est totalement indispensable. Il existe quatre grandes classes de cofacteurs : les cofacteurs cognitifs, sociaux, comportementaux et émotionnels. Ils sont décrits dans le programme MOTHIV (**M**odèle de counseling appliqué à l'**O**bservance **T**hérapeutique aux traitements de l'**I**nfection **V**IH). Leurs grandes caractéristiques sont définies dans le schéma ci-dessous.

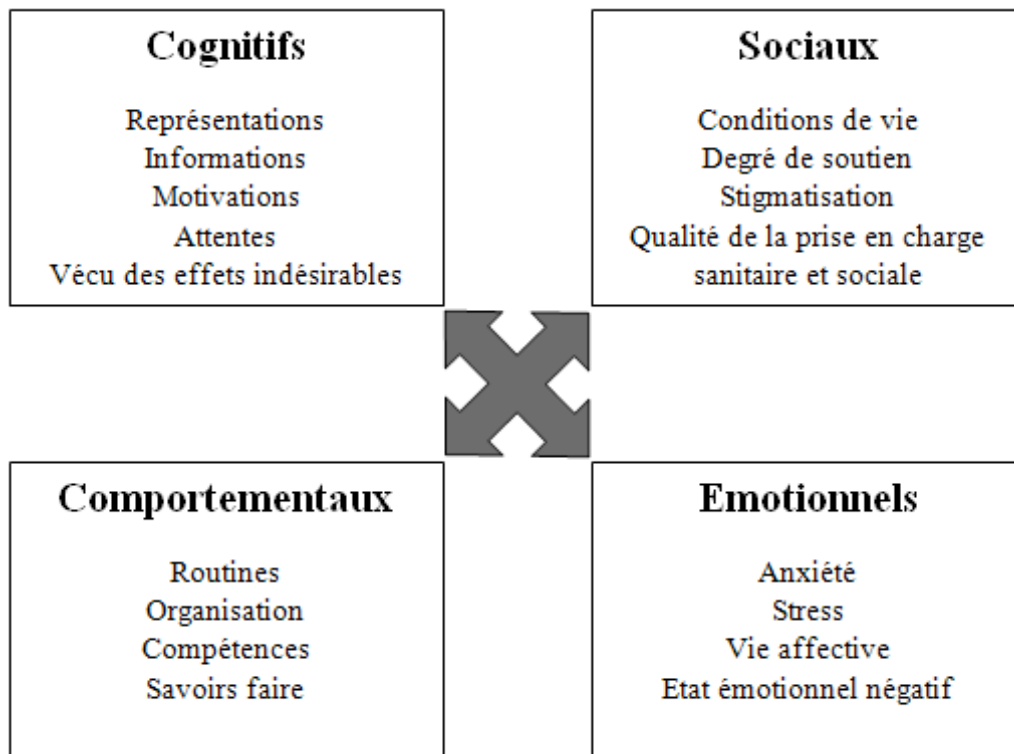


Figure 7 : Les cofacteurs d'observance (95)

Le modèle MOTHIV s'appuie sur quatre postulats :

- la personne ne doit pas disparaître derrière son traitement.

L'approche doit donc être centrée sur la personne et non sur sa maladie et ses résultats biologiques. Il faut s'intéresser à son ressenti et à la place du traitement dans son quotidien.

- la motivation est un processus dynamique qui se génère et se maintient sous certaines conditions.

L'adhérence au traitement ne se fait pas immédiatement après la simple prescription. Il faut l'aider à se faire en expliquant au patient les tenants et les aboutissants de son traitement dans un langage et un degré d'explication qui lui sont adaptés. Il faudra ensuite maintenir cette adhésion thérapeutique.

- L'observance dépend des stratégies d'ajustement de la personne au traitement mais aussi à sa maladie et à son histoire thérapeutique.

- Il faut anticiper avec la personne un ensemble d'incidents critiques et la doter de compétences pour y faire face.

3-3) L'ETP dans les dyslipidémies est-elle réalisable à l'officine ?

Le but de cette partie était d'évaluer les besoins dans le cadre de l'ETP des patients présentant une dyslipidémie. La méthode choisie pour déceler les besoins des patients a été les entretiens semi directifs. En effet, les questionnaires auraient touché plus de patients mais la qualité des résultats obtenus n'aurait pas permis de définir les besoins des patients de façon aussi précise. Avec les entretiens, nous avons donc les besoins des patients exprimés avec leurs verbatim.

3-3-1) Matériel et méthode

3-3-1-1) Localisation

Les entretiens ont tous été réalisés à la pharmacie des Justices à Angers. Ils se sont déroulés dans un local clos qui est également le local d'orthopédie à l'écart de l'espace vente de la pharmacie.

3-3-1-2) Population cible

Les patients ayant dans leur traitement un hypocholestérolémiant quel qu'il soit étaient éligibles. Cependant, la pharmacie proposant déjà un programme d'ETP post-infarctus du myocarde, les patients entrant déjà dans ce programme n'ont pas été retenus. Au final, cinq patients ont accepté de réaliser l'entretien sur une période d'environ deux mois.

3-3-1-3) Le guide d'entretien

Le guide servant de trame à l'entretien est disponible en annexe 1. Il avait pour but d'évaluer la connaissance du patient sur sa pathologie, ses suivis biologiques et son traitement ainsi que sur la mise en place des règles hygiéno-diététique et l'observance du traitement.

3-3-1-4) Enregistrement et retranscription.

Les entretiens ont tous été enregistrés après accord préalable du patient. Le dictaphone utilisé était celui d'un Smartphone. Les enregistrements ont ensuite été retranscrits sur Microsoft Word 2011®. Ils ont une durée variable allant de 15 à 30 minutes.

Les patients anonymisés par une lettre correspondant à leur sexe et un numéro correspondant à l'ordre des enregistrements. Il en résulte les cinq patients suivant F1, H2, H3, F4, F5.

3-3-1-5) Arrêt des entretiens.

Les entretiens se sont arrêtés avec la fin de mon stage mais également au vu des informations qu'ils fournissaient.

3-3-1-6) Analyse des entretiens.

Une fois les entretiens retranscrits, une analyse thématique a été réalisée. Les verbatim des patients ont été reportés dans des tableaux thèmes. Les thèmes principaux étaient la connaissance du patient sur sa pathologie, ses suivis biologiques et son traitement ainsi que sur la mise en place des règles hygiéno-diététique et l'observance du traitement. Un tableau pour autre besoin a aussi été prévu.

3-3-2) Résultats

3-3-2-1) Recrutement des patients

Majoritairement, les patients refusaient les entretiens. Les premiers refus n'ont pas été notés. Parmi les derniers refus les patients évoquaient un manque de temps, et un patient présentait un manque d'intérêt ; ses mots étaient « *je viens chercher mes médicaments comme ça c'est tout* ».

Au total, cinq patients ont accepté de réaliser ces entretiens. Parmi eux, trois femmes et deux hommes. Ils étaient tous retraités sauf le patient H2 qui a 60 ans et est en arrêt maladie depuis son problème cardiaque. F1 et H2 sont mariés.

3-3-2-2) Connaissance de la maladie :

Tableau 15 : Verbatim des patients vis-à-vis de leur pathologie.

Patient	Verbatim	Analyse
F1	<p>« pour les artères ... je sais que c'est néfaste »</p> <p>« Le cholestérol ça fait peur » « j'ai un petit peu de tension 15-16 ... je suis monté à 17 »</p> <p>« je pense que je suis bien prise en main par mon médecin » ... « Je suis tranquille »</p>	<p>Connaît les dangers de son hypercholestérolémie</p> <p>Se sent rassurée par la prise en charge de son médecin.</p>
H2	<p>« je suis surveillé au point de vue cœur » « le docteur, il a dit ça va, pas de problème pour l'instant »</p>	<p>Se sent bien pris en charge par son médecin, et son cardiologue</p>
H3	<p>« j'étais juste limite, taux cholestérol 1,9 » « suite à une infection à streptocoque qui c'est fixé sur les valves »</p>	<p>Connaît son taux de cholestérol et la cause de sa pathologie cardiaque</p>
F4	<p>« problème de mâchoire un soir » « une pointe au thorax » « examen, prise de sang il s'est avéré que j'avais du cholestérol, et une petite artère de bouchée ». « on m'a posé un stent »</p>	<p>Décrit sa pathologie cardiovasculaire et connaît sa pathologie cardiovasculaire</p>
F5	<p>« J'ai un excédent de cholestérol » « si c'est de famille je crois que je n'y pourrai rien » « il y a un terrain familial » « je n'ai pas eu de signe clinique » « je suis suivi pour l'hypertension » « j'ai un problème thyroïdien »</p>	<p>Connait ses pathologies mais pense qu'elle ne peut rien faire contre le cholestérol.</p>

Dans l'ensemble les cinq patients connaissent leur pathologie cardiovasculaire. Pour le patient H2, il évoque de suite un cancer de l'intestin mais il faut reposer la question avec ses traitements pour qu'il évoque le suivi cardiovasculaire et ensuite le cholestérol. La patiente F5 ne se dit pas malade. Pour elle, le traitement de sa dyslipidémie, c'est de la prévention. Elle fait « un peu de cholestérol » mais c'est familial, et beaucoup de personnes autour d'elle en ont. Il ne semble pas y avoir de demande ou de besoin sur une meilleure connaissance de la pathologie.

3-3-2-3) suivi biologique

Tableau 16 : Verbatim des patients vis-à-vis de leur suivi biologique.

patient	Verbatim	Analyse
F1	<i>« mon médecin me fait des analyses de sang régulièrement donc je suis tranquille » « c'est toujours un petit peu au dessus » « C'est combien le maximum là je les ai pas en tête »</i>	Indique qu'elle est suivie régulièrement et est toujours au dessus des valeurs. Indique ne pas connaître la valeur à ne pas dépasser.
H2	<i>« suivi tous les 3 mois »</i>	Indique qu'il a une surveillance biologique tous les 3 mois
H3	<i>« du mal à stabiliser anticoagulant » « Suivi une fois par an, mais complet » (incluant le cholestérol) « tableur informatique avec résultat de prise de sang »</i>	Indique suivre ses résultats biologique et connaître la fréquence de ses suivis.
F4	<i>« tous les 3 mois pour le diabète » « le cholestérol deux fois par an » « avec les comprimés les prises de sang sont bonnes » « on se demande pourquoi j'ai du diabète »</i>	Connaît la fréquence de son suivi biologique
F5	<i>« bilan thyroïdien et cholestérol » « dosage thyroïdien très difficile à équilibrer »</i>	

En ce qui concerne le suivi biologique, les patients connaissent les paramètres de suivi ainsi que la fréquence du suivi. Cependant, ils ne connaissent pas les valeurs cibles ainsi que leurs propres valeurs à l'exception de H3. Ils pouvaient, par contre, dire si les dernières prises de sang étaient bonnes ou mauvaises mais sans donner de fourchette d'écart. C'est le cas de la patiente F1 qui « est un peu au-dessus ». Les objectifs pourraient être :

- connaître ses valeurs biologiques à atteindre.
- savoir analyser ses résultats biologiques.

3-3-2-4) règles hygiéno-diététiques

Tableau 17 : Verbatim des patients vis-à-vis des règles hygiéno-diététiques

patient	Verbatim	Analyse
F1	« Je ne fais aucun régime » « je fais quand même attention à la charcuterie » « je fais partie des gens qui font attention » « je fais de la marche... tous les jours ... 45min à 1h »	Indique ne pas faire de régime mais faire attention à la charcuterie. Réalise des exercices physiques réguliers.
H2	« faut faire attention à ce qu'on mange, ma femme est au courant » « on fait nos 2-3km tous les jours » (en parlant de la marche)	Indique faire attention au niveau alimentaire et réalise des exercices physiques réguliers.
H3	« je fais du bénévolat » « arrêt du café » « je fais de la marche, vélo d'appartement » « j'ai fait un stage de 4 semaines au C3RF ... comment gérer la nourriture »	Suit un régime particulier et réalise une activité physique
F4	« il faut faire attention aux matières grasses » « je mange beaucoup de fruits et légumes » « je cuisine à l'huile d'olive » « l'hiver je fais des viandes en sauce » « je ne resucre jamais rien » « j'ose pas courir de trop, mais bon je marche énormément » « ce que je mangerai ce serait un petit gâteau sec ... petit lu ... je ne sais si c'est beaucoup sucré, ou s'il y a de la graisse dedans ».	Indique faire attention aux graisses, mais fait de « petits excès » sur plusieurs types d'aliments. S'empêche de faire certaines activités physiques.

F5	<i>« je ne fais pas d'écart, je ne suis pas une gourmande à prendre des trucs gras » « je fais attention à mon alimentation sachant que j'ai ce terrain là » « on mange pas mal de fruits à la maison » « on est pas trop crème » « je ne fais pas de cuisine au beurre » « régime méditerranéen » « je ne fais pas de régime strict » « je fais de la marche, un peu d'exercice quand je peux, ... je devrais en faire plus »</i>	indique qu'elle fait attention sur le plan alimentaire mais qu'elle devrait faire plus d'activité physique
----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Sur le plan alimentaire, les patients n'évoquent pas de régime à proprement parler. Certains d'entre eux disent même ne pas faire de régime. Au fil des discussions, ils sont quand même sensibilisés à une alimentation saine dans le cadre d'une dyslipidémie. Cependant, ils évoquent de petits excès de temps à autre. C'est notamment le cas de la patiente F4, qui présente une dyslipidémie et un diabète de type 2. Elle indique manger des petits gâteaux de temps en temps, des Petits Beurres® avec le café de temps en temps, des fruits ainsi que des carreaux de chocolat. Elle ne sait pas si les aliments qu'elle consomme contiennent beaucoup ou peu de sucres ainsi que de graisses.

L'activité physique est pratiquée par l'ensemble des patients. La patiente F5 indique cependant qu'elle devrait en faire plus.

Concernant les règles hygiéno-diététiques, des séances d'ETP pourraient être réalisées afin d'atteindre les objectifs suivants:

- connaître les aliments bénéfiques et à éviter vis-à-vis de ma dyslipidémie
- savoir lire et interpréter les étiquettes alimentaires des différents produits afin de choisir ceux qui sont les plus adaptés.
- réaliser des menus adaptés et qui me permettent de m'alimenter avec plaisir
- savoir s'adapter aux différentes situations pouvant perturber le « régime » habituel (restaurant, vacances, etc.)
- connaître les activités physiques adaptées en lien avec ma dyslipidémie.

- réaliser une activité physique régulière adaptée en lien avec ma dyslipidémie

3-3-2-5) Connaissance du traitement

Tableau 18 : Verbatim des patients vis-à-vis de leur traitement

Patient	Verbatim	Analyse
F1	<p>« moi maintenant j'y suis tellement habitué »</p> <p>« ça c'est pour le cholestérol »</p> <p>« Ça c'est pour la tension »</p>	<p>Indique qu'elle est habituée à son traitement</p> <p>Connaît le rôle de ses médicaments</p>
H2	<p>« J'avoue que je prends des choses je ne sais même plus pourquoi c'est » « on me dit de prendre ça et c'est tout »</p>	<p>Indique ne pas savoir à quoi servent ses médicaments et suivre les recommandations qui lui sont données</p>
H3	<p>« oui, enfin je sais, j'ai une idée, dire que je sais ... »</p> <p>« ça joue sur le rythme du cœur (Flécaine®) »</p> <p>« la Coumadine® c'est bon ça rend le sang plus liquide »</p> <p>« Abaisser le taux de graisses dans le sang »</p> <p>« Non, là aujourd'hui non. Je sais pas (vis à vis des signes de surdosage de la Coumadine®) »</p>	<p>Indique connaître le rôle de ses médicaments.</p> <p>Indique ne pas connaître les signes évocateurs d'un surdosage en Coumadine®.</p>
F4	<p>« je suis obligée de prendre tout ça » « mes besoins seraient de prendre moins de médicaments »</p>	<p>Indique être contrainte à prendre ses traitements et désire en prendre moins.</p>

F5	« <i>Mes remèdes je les connais bien</i> »	Dit bien connaître ses traitements
----	--------------------------------------------	------------------------------------

La connaissance des traitements est assez hétérogène chez ces cinq patients. Le patient H3 était très au courant de son traitement, il parlait même avec le nom des classes médicamenteuses. Ainsi, il évoquait les anticoagulants et les statines à la place de Coumadine® et de Crestor®. Le rôle de chaque médicament est bien défini pour lui, même s'il ne dit pas qu'il sait, mais plutôt qu'il en a une idée. Contrairement au patient H2 qui ne sait pas à quoi servent ses traitements. Cependant, ce fait ne l'empêche pas de bien les prendre.

Les patients F1 et H2 ne semblaient pas vouloir en savoir plus sur leurs traitements et sur leurs pathologies. Ils disent avoir confiance en leurs médecins.

Un des objectifs concernant la connaissance du traitement pourrait être :

- comprendre les bénéfices de mes traitements pour ma santé.

3-3-2-6) Observance

Tableau 19 : Verbatim des patients sur l'observance

Patient	Verbatim	Analyse
F1	<p>« et je les prends pas en arrivant »</p> <p>« Le dîner est déjà passé, est ce que c'est bien de le prendre après » (en parlant des oublis lors de sorties le soir)</p> <p>« c'est moins d'une fois par mois »</p>	<p>Ne prend pas son traitement occasionnellement à la suite d'invitations le soir. Moins d'une fois par mois.</p>
H2	<p>« je m'y tiens bien et en principe je n'oublie pas »</p>	<p>Indique prendre son traitement</p>
H3	<p>« une chose qui n'est pas facile, c'est les médicaments, d'y penser » « ça m'arrive 1 fois sur 10 de décaler ... j'arrive toujours à y repenser dans la journée »</p> <p>« je sais ou j'en suis, si j'ai sauté je le sais »</p>	<p>Indique qu'il est difficile de penser à prendre ses médicaments</p>
F4	<p>« j'ai un semainier et j'ai une petite boîte sur moi »</p> <p>« j'évite de les oublier » « ça m'arrive de les oublier, c'est vraiment une fois de temps en temps » « c'est souvent ceux du soir » « Mais quand il est très tard, j'ose pas, parce que le problème c'est que le lendemain matin je reprends tous ces médicaments là » « je me dis si je les prends très tard et que je reprends les autres est-ce que ça va me porter préjudice »</p>	<p>Indique oublier les traitements du soir de temps en temps.</p> <p>Indique ne pas savoir si elle peut reprendre son traitement en rentrant tard le soir.</p>

F5	« <i>c'est très rare</i> » « <i>ou alors il faudrait vraiment que j'en manque</i> » « <i>je suis restée deux jours d'affilée sans en prendre</i> » (en parlant du Lévothyrox®)	Indique oublier rarement son traitement sauf si elle n'en a plus chez elle.
----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------

Sur les cinq patients, ils se disent tous observants. Ils indiquent qu'il leur arrive d'oublier ponctuellement leur traitement. Les patientes F1 et F4 indiquent oublier le traitement lorsqu'elles sont invitées le soir. Elles ne savent pas si elles doivent le prendre en rentrant ou non. Une séance sur la conduite à tenir en cas d'oubli de prise pourrait être effectuée pour ces patientes. La patiente F5 dit avoir déjà oublié son traitement, elle reprend donc le lendemain sans que cela lui ait « porté préjudice » selon ses mots.

Les objectifs à atteindre pour les patients pourraient être :

- identifier les situations d'oubli de prise
- Savoir réagir face à l'oubli de prise

3-3-2-7) Autres besoins :

Les trois patientes ont ressenti le même besoin sur les génériques. Pourtant, elles en prenaient toutes, mais elles avaient encore des questions.

Tableau 20 : verbatim des patients vis-à-vis des médicaments génériques.

Patient	Verbatim	Analyse
F1	« <i>mais moi ce que j'aime pas c'est les changements avec les noms qui changent là</i> » « <i>Et surtout, c'est vraiment aussi efficace ?</i> » « <i>pourquoi avoir attendu si longtemps avant de le mettre sur le marché ?</i> »	Indique ne pas aimer les changements de nom avec la substitution par un générique. S'interroge sur l'efficacité des génériques
F4	« <i>dites moi, quand on prend un générique, il y a quand même la molécule qui change autour ? Ou l'enrobage ? Quelque chose ?</i> »	S'interroge sur les génériques
F5	« <i>mais dès lors qu'on a entendu parler de génériques, moi ça m'a un petit peu déstabilisé</i> » « <i>On me dit que le générique c'est la même chose. Moi je veux bien. Mais pourquoi, à commencer par ma spécialiste ... on me dit demandez bien Lévothyrox®. Ne prenez pas, même si on le propose, ne prenez pas de générique.</i> » « <i>mon mari c'est pareil, sur les laboratoires Teva qui ont inversé les trucs là. Ça fiche un peu la trouille quand même</i> »	Indique être déstabilisée par les génériques, surtout son endocrinologue insiste sur le fait de prendre du Lévothyrox®. Indique également avoir une peur suite à l'affaire du furosémide Teva.

Les objectifs possibles sur la prise de médicaments génériques pourraient être les suivants :

- identifier mes appréhensions en lien avec les génériques.
- savoir définir ce qu'est un médicament générique.
- comprendre les différences entre un générique et un princeps.

3-3-3) Discussion

3-3-3-1) Recrutement des patients :

Le recrutement des patients a été une tâche difficile. En effet, ceux-ci ne sont pas encore habitués à cette démarche. Ils manquent souvent de temps. Une des solutions aurait été de rebondir sur des difficultés exprimées par le patient au comptoir pour lui proposer un entretien. De plus, après un refus par manque de temps immédiat, il est important de fixer une date en fonction des disponibilités du patient.

Les dyslipidémies sont diverses et multiples comme le montre la partie sur les dyslipidémies primaire ou secondaire. Avec cinq patients, il est impossible de balayer l'ensemble des dyslipidémies. De plus, dans ce travail un biais de sélection est apparu, il s'agit de l'exclusion des patients rentrant déjà dans le programme d'ETP post-infarctus.

3-3-3-2) Le facteur temps.

Les entretiens annoncés durant de 20 à 30 min peuvent freiner certains patients dans cette démarche. En effet, le recueil des besoins du patient est très chronophage, aussi bien pour le patient que pour le pharmacien, mais il permet d'obtenir des éléments essentiels à la mise en place de l'ETP. Il est donc indispensable de bien présenter au patient l'entretien et son objectif.

3-3-3-3) Règles hygiéno-diététiques

Le Programme Educationnel pour une Gestion Améliorée des Sujets à risque cardiovasculaire Elevé (PEGASE) a permis de faire le point sur les besoins de 27 patients souffrant d'hypercholestérolémie en prévention primaire ou secondaire (96). Ces patients présentaient également un autre facteur de risque cardiovasculaire. Le

programme s'est déroulé en milieu hospitalier. Concernant les règles hygiéno-diététiques, les patients du programme PEGASE expliquent que le régime alimentaire est une véritable contrainte et qu'ils doivent générer une série d'interdits au quotidien.

Les patients interrogés à l'officine ne présentent pas le régime comme une véritable contrainte. Ils indiquent faire attention à leur alimentation et une patiente s'autorise quelques petits excès.

Une partie des objectifs cités précédemment peut être assurée à partir des bases indiquées ci dessous.

Sur le plan alimentaire :

- La lecture des étiquettes alimentaires :

Les étiquettes alimentaires contiennent deux types d'informations importantes, ce sont les ingrédients et la composition de glucides, lipides, protéines.

Les ingrédients sont classés par ordre décroissant d'importance. Ils donnent une idée de la qualité du produit. Il faudra éviter de sélectionner des produits contenant des huiles végétales saturées comme l'huile de palme.

Les valeurs énergétiques et les teneurs en micro/macronutriments sont exprimées respectivement en kcal/100g et en g/100g. Grâce à ces étiquettes, il est aisé de faire le choix entre deux produits. Il faudra alors choisir les aliments avec le moins de lipides possibles, et notamment ceux avec le moins de lipides saturés. De plus, il faudra faire attention au nombre de calories apportées.

Pour les produits n'ayant pas d'étiquettes, il existe plusieurs solutions.

Des fiches par groupes d'aliments comme celles éditées par la fédération française de cardiologie sont disponible gratuitement sur le site du Cespharm. Un exemple de fiche est disponible en annexe 2. Cette fiche classe les aliments par catégorie telles que « viandes », « produit de la mer », « ... » et donne pour chaque aliment un degré de risque allant de « bénéfique » à « à éviter ».

Une deuxième solution plus complexe, et plutôt destinée aux professionnels de santé consiste à consulter la base de données « Ciquial 2012 » publié par l'ANSES. Elle est disponible à l'adresse suivante : <http://www.afssa.fr/TableCIQUAL/index.htm> (97)

Cette base de données permet de classer les aliments selon leur taux de lipides totaux, de cholestérol, d'acides gras saturés ou d'acide gras insaturés. La teneur pour 100 g d'aliments y est détaillée ainsi que la source et le degré de certitude. C'est ainsi que nous obtenons les tableaux 21 à 23 présentés en annexes 3.

Les recommandations de l'ANSES concernant la consommation d'acide gras chez l'adulte sont présentées dans le tableau 24 présenté en annexe 4.

Les modes de cuisson jouent aussi un rôle très important. Une cuisson à la vapeur sera plus bénéfique qu'une friture. L'assaisonnement pourra par exemple être allégé, ou dans le cas d'un dîner au restaurant, servi en dehors de l'assiette.

Sur le plan matériel il est possible d'utiliser lors d'une séance collective ou individuelle plusieurs méthodes éducatives.

Métaplan® est une technique consistant à rassembler les idées d'un groupe de personnes sur le thème abordé. Elle se déroule en plusieurs phases.

Dans un premier temps, le soignant expose au groupe le but de la séance. Puis il demande au groupe de réfléchir individuellement sur le thème et de noter des idées sur un papier. Le patient peut en noter plusieurs. Ici le soignant pourrait demander au groupe de réfléchir sur ce qu'il pense de la place de l'alimentation dans la prise en charge de leur dyslipidémie.

Une fois que les patients ont noté leurs idées, le soignant récupère l'ensemble des papiers. Il les lit à voix haute et les classe par thème avec l'aide du groupe.

Une fois toutes les idées classées, le soignant reprend tous les groupes d'idées et fait un débriefing avec le groupe.

Cette méthode est intéressante car elle fait participer l'ensemble du groupe avec leurs propres expressions et ressentis. Le soignant peut donc rebondir facilement sur différents points soulevés par le patient. Cependant, pour que cette méthode soit réalisable, il faut que la séance soit collective. Son application à l'officine peut être freinée par le manque de place dans les locaux.

Si la séance est individuelle, il existe d'autres méthodes, notamment avec des images. Dans le cadre de la diététique, le soignant pourrait demander au patient dans un

premier temps de classer les différents aliments représentés dans différents groupes comme « les aliments à privilégier » et « les aliments à éviter » dans le cadre d'une dyslipidémie. Dans un second temps le soignant pourrait proposer au patient de choisir entre différents aliments à partir de l'étiquette alimentaire. L'alimentation doit également être adaptée aux aliments que le patient apprécie. Le but étant que les changements alimentaires soient durables dans le temps.

Il existe bien entendu d'autres méthodes éducatives à adapter en fonction de chaque patient.

3-3-3-6) Connaissance du traitement et observance :

Le premier constat est que les patients ne connaissent pas tous le rôle de chacun de leur médicament. Une fiche reprenant leurs différentes pathologies et les traitements associés à celles-ci peut leur être remise. (Tension, cholestérol, thyroïde, diabète, etc.) L'intérêt de savoir à quoi sert chacun de ses traitements ainsi que les modalités de prise permet de connaître la conduite à tenir en cas d'oubli de traitement. En effet, deux patientes ne savaient pas si elles devaient reprendre leur traitement en rentrant d'un dîner ou s'il était trop tard. Une séance d'éducation pourrait leur être proposée afin de leur apprendre à faire face à ces situations et de les anticiper. La connaissance du rôle des médicaments permet également aux patients de trouver un bénéfice à la prise de celui-ci.

Le deuxième constat est le fait que les patients interrogés ont des avis qui divergent par rapport aux données de la littérature sur l'observance. Cependant, le nombre de patients interrogés est trop faible pour permettre de faire des statistiques. Le programme PEGASE met en avant le fait que 59% des patients interrogés se sentent gênés par le fait d'avoir trop de cholestérol et de devoir le traiter. Il est indiqué que la gêne provient du fait de prendre un traitement quotidiennement, des repas pris à l'extérieur ainsi que des fêtes de familles.

3-3-4) Bilan

Le but des entretiens était d'évaluer les besoins des patients présentant des dyslipidémies. Les entretiens du fait de leur nombre trop faible et du type de patients recrutés n'ont pas permis de confirmer ce que la littérature décrit sur l'observance des traitements chroniques ou le respect des règles hygiéno-diététiques. Cependant, aux vues des discussions avec de nombreux patients présentant une dyslipidémie, il existe de vrais besoins d'éducation thérapeutique notamment sur l'observance des traitements ainsi que sur les règles hygiéno-diététiques. Il faudrait donc rebondir sur les besoins relevés lors d'une discussion au comptoir pour leur proposer d'entrer dans une démarche d'ETP avec un diagnostic éducatif afin de valider les différents objectifs à atteindre pour le patient.

Les séances éducatives des patients présentant une dyslipidémie pourraient être soit sous forme individuelle ou collective. Différents professionnels de santé peuvent intervenir, comme un pharmacien, un médecin généraliste, un cardiologue, un nutritionniste, ou une diététicienne. Les objectifs abordés sont ceux que les patients présentent puisque l'ETP se fait à la « carte ». Cependant, le programme d'ETP doit être structuré comme l'indique l'OMS. Des besoins ressortent, notamment sur les règles hygiéno-diétiques, ainsi que la prise du traitement englobant la notion d'observance. Ces besoins peuvent donc faire l'objet de séance d'éducation thérapeutique par le pharmacien d'officine.

Conclusion

Les lipides dont le cholestérol sont nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. En revanche, leur excès est néfaste et entraîne notamment des complications cardiovasculaires *via* le processus de l'athérosclérose.

La physiopathologie ainsi que la prise en charge des dyslipidémies sont de mieux en mieux maîtrisées. Les recommandations sur les règles hygiéno-diététiques ont progressées et sont de plus en plus accessibles aux patients. L'arrivée de nouvelles thérapeutiques comme les statines a permis de diminuer le nombre de décès cardiovasculaires à long terme. L'éducation thérapeutique du patient joue également un rôle important dans la prise en charge des maladies chroniques. En effet, celle-ci permet aux patients de mieux vivre avec leur dyslipidémie.

Cependant l'observance des règles hygiéno-diététiques et du traitement n'est pas toujours parfaite. Les séances de diagnostics éducatifs ont fait ressortir des besoins exprimés par les patients. Certains de ces besoins notamment ceux portant sur la prise des traitements médicamenteux et les règles hygiéno-diététiques peuvent faire l'objet de séance éducative réalisée par le pharmacien d'officine en collaboration avec un médecin. L'ETP du patient dyslipidémique présente un réel intérêt pour le patient ainsi que la santé publique et concerne une partie importante de la population française.

Le rôle du pharmacien et de l'ETP est donc de donner aux patients les clés pour aboutir à une prise en charge optimale en fonction de son mode de vie et de sa représentation de la maladie. Cette mission du pharmacien devrait se développer dans les années à venir.

Bibliographie

- 1 : AOUBA A, EB M, REY G, PAVILLON G, Jouglu E, Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. BEH, 2011, n°22, p249-260.
- 2 : MOUSSARD C, Biochimie structural et métabolique. 2ème édition. Editions De Boeck, Bruxelles, 2002, 448p.
- 3 : MURRAY, GRANNER, RODWELL, Biochimie de Harper, 27ème édition. Editions De Boeck, Bruxelles, 2008, 848p.
- 4 : GRIMALDI A, Dyslipidémie et athérogenèse, Editions ELSEVIER, Paris, 2004, 241p
- 5 : LUC G, LECERF JM, Les dyslipidémies, Editions Masson, Paris, 2002.
- 6 : WILMORE J, COSTILL D, Physiologie du sport et de l'exercice : 2ème éditions, Editions De Boeck, Bruxelles, 2002, 716p.
- 7 : DAWBER T, KANNEL W, REVOTSKIE N, KAGAN A, The Epidemiology of Coronary Heart Disease—The Framingham Enquiry, Proc R Soc Med. 1962 April; 55(4): p265–271
- 8 : CONROY RM, PYÖRÄLÄ K, FITZGERALD AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003 Jun;24(11): p987-1003.
- 9 : TEDGUI A, CHAPMAN J. Pathogénèse de l'athérosclérose : théories et mécanismes. NSFA. oct 2004. (en ligne) : <http://www.nsfa.asso.fr/spip.php?article98> (consulté le 08/01/2014)
- 10 : STARY H.C., CHANDLER A.B., DINSMORE RE. et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis : a report from the committee on vascular lesions of the Council on Arteriosclerosis, Amencan Heart Association. Circulation. 1995 : 92 : p1355-1374.
- 11 : SARWAR N, DANESH J, EIRIKSDOTTIR G, et al. Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease, Circulation. 2007; 115: 450-458
- 12 : BEC-ROCHE M, FREDENRICH M, Hypertriglycémie : le risque de pancréatite aiguë, EMC, décembre 2008, Vol 2 - N° 6 p608-611
- 13 : AFSSAPS. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique - Argumentaire.

- mars 2005. (en ligne) : http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/dyslipemie_argu.pdf (consulté le 08/01/2014)
- 14 : OMS : A propos de l'hypertension, (en ligne) : <http://www.euro.who.int/fr/about-us/whd/past-themes-of-world-health-day/world-health-day-2013-focus-on-high-blood-pressure/about-hypertension> (consulté le 08/01/2014)
- 15 : ANDRE-FOUET X, Cardiologie : 1er, 2ème, et 3ème cycles de médecine générale préparation au concours de l'internat, presse universitaire de Lyon, 1999, 911p
- 16 : PERLEMUTER G, Endocrinologie, diabétologie, nutrition, 4ème édition, Editions ESTEM, Paris, 2002, 441p
- 17 : DELAHAYE F, COURAND P-Y, HARBAOUI B, Cardiologie, Editions Pradel, Paris, 2009, (<http://books.google.fr/books?id=MsbPxfEBtLMC&pg=PT28&dq=type+IV+:+hypertriglyceridemie+endogene&hl=fr&sa=X&ei=Z5cgUceZCsb0sgbEuoGYAg&ved=0CDgQ6AEwAQ>)
- 18 : DAVIGNON J, Apolipoprotéine E, une molécule polymorphe et pléiotrope - Première partie : Rôle dans l'athérosclérose et au-delà, STV, janvier 2002, Volume 14, Numéro 1, p39-58
- 19 : LUC G, PEREZ-MENDEZ O, Les hypoalphalipoprotéïnémies sont-elles toujours un facteur de risque de l'athérosclérose ?, STV, Avril 1997, Volume 9, Numéro 4, p206-12
- 20 : HENNEN G, Endocrinologie, Editions De Boeck, Bruxelles, 2001, 521p
- 21 : AFSSAPS, Isotrétinoïne orale
Renforcement du Programme de Prévention des Grossesses et rappel sur la survenue éventuelle de troubles psychiatriques, (en ligne), http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/12c85290d538916450a334b75b0b9b91.pdf (consulté le 08/01/2014)
- 22 : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit isotrétinoïne. (en ligne) : www.vidalpro.net (consulté le 08/01/2014)
- 23 : FLAJOLET A, Mission au profit du gouvernement relative aux disparités territoriales des politiques de prévention sanitaire, annexe 1 : la prévention. Avril 2008, (en ligne) www.santé.gouv.fr (consulté le 08/01/2014)
- 24 : PNNS 2011-2015 (en ligne) http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNNS_2011-2015.pdf (consulté le 08/01/2014)

- 25 : OMS, Mortality: Cardiovascular diseases and diabetes, deaths per 100,000 by country, (en ligne) <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865?lang=en> (consulté le 08/01/2014)
- 26 : ANAES, Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global, Juin 2004, (en ligne) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Risque_cardio_vasculaire_rap.pdf, (consulté le 08/01/2014)
- 28 : ESC, ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias ; The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Journal, (2011) 32, 1769–1818
- 29 : ESC, SCORE Risk Charts ; The European cardiovascular disease risk assessment model (en ligne) <http://www.escardio.org/communities/EACPR/toolbox/health-professionals/Pages/SCORE-Risk-Charts.aspx#countries> (consulté le 08/01/2014)
- 30 : DE LORGERIL M, SALEN P, MARTIN JL, et al. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction ; Final Report of the Lyon Diet Heart Study, Circulation. 1999;99: p779-785
- 31 : OMS, Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé ; Recommandations mondiales en matière d'activité physique pour la santé (en ligne) http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/fr/ (consulté le 08/01/2014)
- 32 : GALLOIS P, VALLEE JP, LE NOC Y, L'activité physique : pourquoi ? pour qui ? comment la prescrire ? Médecine. Janvier 2006, Volume 2, Numéro 1, 20-4
- 33 : SCHEEN A., PAQUOT N, Effets bénéfiques de l'activité physique sur les facteurs de risque cardio-vasculaire, RMLG, 2001, vol. 56, 4, 96 p.
- 34 : VIDAL, diététique des hypercholestérolémies (en ligne) www.vidalreco.fr (consulté le 08/01/2014)
- 35 : VIDAL, diététique des hypertriglycéridémies (en ligne) www.vidalreco.fr (consulté le 08/01/2014)
- 36 : Framingham Heart Study, History of the Framingham Heart Study, (en ligne) <http://www.framinghamheartstudy.org/about/history.html> (consulté le 08/01/2014)

- 37 : DIÉVART F. Les statines. In : Cardiologie: 33 concepts et méthodes qui ont marqué la prévention des événements cardiovasculaires ces quinze dernières années. Volume 2. Paris : Editions scientifiques L&C, 2005, 44-53.
- 38 : HAS. Efficacité et efficience des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines. sept 2010. (en ligne) www.has-sante.fr (consulté le 08/01/2014)
- 39 : ALLAIN Pierre. Hypolipémiants. In : Les médicaments. 3ème édition. Bouchemaine : CdM Editions, 2000 : 434-437.
- 40 : CALOP J, LIMAT S, FERNANDEZ C. Traitement des dyslipidémies. In : CALOP J, LIMAT S, FERNANDEZ C. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3ème édition. Paris : Elsevier Masson, 2008 : 443-460.
- 41 : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit atorvastatine. (en ligne) : www.vidalpro.net (consulté le 08/01/2014)
- 42 : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit fluvastatine. (en ligne) : www.vidalpro.net (consulté le 08/01/2014)
- 43 : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit pravastatine. (en ligne) : www.vidalpro.net (consulté le 08/01/2014)
- 44 : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit rosuvastatine. (en ligne) : www.vidalpro.net (consulté le 08/01/2014)
- 45 : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit simvastatine. (en ligne) : www.vidalpro.net (consulté le 08/01/2014)
- 46 : BEZIE Y, CATTAN V, Comparaison des différentes statines : implications cliniques et choix thérapeutiques, Médecine thérapeutique Cardiologie. Février 2003, Volume 1, Numéro 1, p46-54
- 47 : Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Lancet. 1994 Nov 19; 344(8934):1383-9.
- 48 : COLLINS R, ARMITAGE J, PARISH S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet. 2004 Mar 6;363(9411):757-67.
- 49 : SHEPHERD J, COBBE S, FORD I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, N Engl J Med, 1995 ; 333 : p1301-1308

- 51 : CRAT. Centre de Référence des Agents Tératogènes [en ligne]. Disponible sur <<http://www.lecrat.org>> (consulté le 08/01/2014)
- 52 : BROSTEAUX C, RUIZ J, BUCLIN T, Statines et effets indésirables musculaires, Rev Med Suisse, 2010 ; 6 :510-517
- 53 : CANNON C, BRAUNWALD E, MCCABE C, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes, N Engl J Med, 2004 ; 350 ; 1495-1504.
- 54 : RAY K, CANNON C, MCCABE C, et al. Early and Late Benefits of High-Dose Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndromes, JACC, 2005 ; 46(8) p1405-1410.
- 55 : Forum médical suisse. Effets pléiotropes des statines. [document électronique] disponible sur <http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/fr/2008/2008-10/2008-10-142.PDF> (consulté le 01/08/2014)
- 56 : VIOLI F, CANGEMI R, BRUNELLI A, Oxidative Stress, Antioxidants, and Cardiovascular Disease, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005
- 57 : RIDKER P, RIFAI N, CLEARFIELD M, Measurement of c-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events, N Engl J Med, 2001, 344, p1959-1965.
- 58 : NISSEN S, TUZCU M, SCHOENHAGEN, P, et al. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease, N Engl, J, Med, 2005, 352 : p29-38.
- 59: RIDKER P, CANNON C, MORROW D, et al. « C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy ». N Engl J Med. 2005, 352, p20-28
- 60 : SOUBRIER M, BRUCKERT E, La polyarthrite : une nouvelle indication des statines ? STV, 2010, 22, 4, 195-9
- 61 : LUC G, Mécanismes d'action des fibrates et des statines : quelles nouveautés ? Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction, 2002, 4, 232-8
- 62 : BLANQUART C, FRUCHART JC, STAELS B, PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha) un récepteur nucléaire implique dans la régulation du métabolisme des lipides et des lipoprotéines ainsi que dans la réponse inflammatoire. (En ligne) http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/publications/actualites/2004/2004_03.pdf (consulté le 08/01/2014)

- 63 : MICHALIK L, AUWERX J, BERGER J, International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors, Pharmacological Reviews December 2006 vol. 58 no. 4, p726-741
- 64 : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit bézafibrate. (en ligne) : www.vidalpro.net (consulté le 08/01/2014)
- 65 : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit ciprofibrate. (en ligne) : www.vidalpro.net (consulté le 08/01/2014)
- 66 : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit fénofibrate. (en ligne) : www.vidalpro.net (consulté le 08/01/2014)
- 67 : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit gemfibrozil. (en ligne) : www.vidalpro.net (consulté le 08/01/2014)
- 68 : FRICK M, ELE O, HAAPA K, et al. Helsinki Heart Study: Primary-Prevention Trial with Gemfibrozil in Middle-Aged Men with Dyslipidemia, N Engl J Med, 1987 ; 317, p1237-1245.
- 69 : RUBINS H, ROBINS S, COLLINS D, et al. Gemfibrozil for the Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Men with Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol, N Eng J Med, 1999 ; 314, p410-418.
- 70 : LARREY D, Hépatotoxicité des hypolipémiants, Hépatogastro, 2004, Vol 11, 6, 407-13
- 71 : Karie S, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Hypolipémiants et rein, MT cardio, 2006, Vol2, 5, 541-51
- 72 : ANSM, Thesaurus des interactions médicamenteuses ; mise a jour janvier 2014. (en ligne) www.ansm.fr (consulté le 12/01/2014)
- 73 : SCHEEN A, Le médicament du mois : Ezétimibe. Rev Med Liege 2004; 59 : 4 : 246-250
- 74 : Vidal Pro. Résumé des caractéristiques du produit Ezétimibe. (en ligne) : www.vidalpro.net (consulté le 08/01/2014)
- 75 : KERZNER B, CORBELLI J, SHARP S, Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia, The american Journal of Cardiology, 2003, Vol 91 4, p418-424.
- 76 : BRENSIKE J, LEVY R, KELSEY S et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study, Circulation 1984, 69, p313-324.

- 77 : WHO, Theapeutic Patient Education ; Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Prevention of Chronic Diseases. Copenhagen Who Regional Office for Europe, 1998
- 78 : HAS. Recommandations, Education thérapeutique du patient : définition, finalités et organisation. juin 2007. (en ligne) www.has-sante.fr (consulté le 08/01/2014)
- 79 : SANDRIN BERTHON B, Pourquoi parler d'éducation dans le champ de la médecine ? In, L'éducation du patient au secours de la médecine, PUF, Paris, 2000, p 7-39.
- 80 : FENINA A, GEFFROY Y, MINC C, et al. Les dépenses de prévention et les dépenses de soins par pathologie en France. Question d'économie de la santé, juillet 2006, n°111, p1-8
- 81 : HAS, L'éducation thérapeutique dans la prise en charge des maladies chroniques ; analyse économique et organisationnelle. 2007, (en ligne) [www .has-santé.fr](http://www.has-santé.fr) (consulté le 08/01/2014)
- 82 : GIORDAN A, Apprendre à se soigner (en ligne) http://www.etp-paysdelaloire.org/_docs/Fichier/2012/2-121204061927.pdf (consulté le 08/01/2014)
- 83 : D'IVERNOIS JF, GAGNAYRE R, Apprendre à éduquer le patient : approche préagogique, 4ème édition, Editions Maloine, Paris, 2011, 146p.
- 84 : MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE ; Education thérapeutique du patient : les financements (en ligne) <http://www.sante.gouv.fr/les-financements.html>, (consulté le 08/01/2014)
- 85 : ARS, Nouveaux modes de rémunérations des professionnels de santé ; le financement. (en ligne) <http://www.ars.sante.fr/Le-financement.117993.0.html> (consulté le 08/01/2014)
- 86 : HAS - INPES. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques : guide méthodologique. juin 2007. (en ligne) www.has-sante.fr (consulté le 08/01/2014)
- 87 : Décret n°2010-906 du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient. Journal officiel du 4 août 2010.
- 88 : Décret n° Décret n°2010-904 du 2 août 2010 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient. Journal officiel du 4 août 2010
- 89 : Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, et à la santé et aux territoires, Article L5125-1-1, Journal Officiel de la République Française, 2009

- 90 : Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, et à la santé et aux territoires, Article L1411-11, Journal Officiel de la République Française, 2009
- 91 : LAPALU J, LAHYANI A, BORGET I, Évaluation de l'atteinte des objectifs du traitement hypolipémiant et de l'observance chez 100 patients atteints de diabète de type 2, Journal de pharmacie clinique, 2007, vol 26, 2, p91-100.
- 92 : CATTAN V, KAKOU A, BEZIE Y, Prévention cardiovasculaire et LDL-cholestérol chez les patients à haut risque : mesures correctives pour limiter les échecs thérapeutiques, Médecine thérapeutique cardiologie, 2004, Vol 2, 5, 323-9
- 93 : LAMOUREUX A, MAGNAN A, VERVLOET D, Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? Revue des maladies respiratoires, 2005, Vol 22, 1, p31-34.
- 94 : COSTAGLIOLA D, BARBEROUSSE C, Comment mesurer l'observance ? In : Ed. ANRS : L'observance aux traitements contre le VIH : Mesure, déterminants, évolution. Collection Sciences Sociales et Sida, Décembre 2001: 33-42.
- 95 : Tourette-Turgis C. La consultation d'aide à l'observance des traitements de l'infection à VIH : l'approche MOTHIV : accompagnement et éducation thérapeutique. Comment dire, 2007. 71p
- 96 : FOUCAUD J, BURY J.A, BALCOU-DEBUSSCHE M, EYMARD C, dir. Éducation thérapeutique du patient. Modèles, pratiques et évaluation. Saint-Denis : Inpes, coll. Santé en action, 2010 : 412 p.
- 97 : ANSES, Table Ciqual 2012 : composition nutritionnelle des aliments. (en ligne) <http://www.afssa.fr/TableCIQUAL/index.htm> (consulté le 08/01/2014)
- 98 : ANSES, Les lipides, (en ligne) <http://www.anses.fr/fr/content/les-lipides> (consulté le 08/01/2014)

Annexes

Annexe 1 : Guide des entretiens

Ce guide d'entretien a servi de trame. Les questions n'ont pas forcément été formulées de la même manière lors des entretiens.

1) Connaissance et vécu de la maladie :

Que savez-vous de votre maladie ?

Qu'est-ce que votre maladie vous évoque ?

A votre avis qu'est-ce qui vous a provoqué cette maladie ou qu'est-ce qui pourrait l'aggraver?

Que pensez-vous que cela ait comme conséquence sur votre santé ?

Connaissez-vous les modalités de suivi et valeurs biologiques à atteindre ? Que pouvez vous me dire concernant votre suivi biologique

2) retentissement et gestion de la dyslipidémie au quotidien.

Comment votre entourage perçoit-il votre maladie? Comment est-ce que cela se passe avec votre maladie dans votre quotidien? (personnel, professionnel, familial)

Depuis le diagnostic avez vous effectué des changements au quotidien?

Pouvez vous me décrire vos repas types ? (Par exemple repas du jour ou de la veille)

Avez vous modifié votre activité physique ? (question de relance si le patient n'en a pas parlé avant)

3) traitement

Que savez-vous de votre traitement ? Que pouvez vous me dire concernant votre traitement?

Aimeriez vous en connaître plus ?

Que souhaitez vous me dire sur la prise de votre traitement ? (Observance)

Rencontrez vous des difficultés avec votre traitement?

Quelles sont selon vous les raisons des oublis de la prise de votre traitement ?

(Question de relance)

Pensez vous que l'on pourrait trouver des solutions ? Qu'est ce qui pourrait vous aider dans la gestion de votre traitement?

Avez vous suivi l'actualité sur les statines ? Comment (si présent dans l'ordonnance) vous a-t-elle interpellé ?

4) apprendre :

Qu'aimeriez vous comprendre ou apprendre de plus sur votre maladie ou votre prise en charge ?

5) souhaitez-vous aborder un autre point ?

Annexe 2 : Le guide des bons aliments pour lutter contre le cholestérol

Le guide des bons aliments

Pour vous aider à lutter contre le cholestérol et à préserver vos artères, ce "Mémo des aliments" classe par catégories les aliments bénéfiques, sans risque, à consommer avec prudence et à éviter.

Des pastilles de couleur vous permettront de repérer facilement ceux qui vous conviennent :

- 😊 **Bénéfique**
Cet aliment est recommandé pour le cholestérol ou les artères.
- 😐 **Sans risque**
Cet aliment peut être consommé sans risque.
- 😬 **Avec prudence**
Cet aliment n'est pas conseillé mais peut être consommé avec modération.
- 😞 **À éviter**
Cet aliment est déconseillé.

Le guide des bons aliments pour lutter contre le cholestérol

Boissons

- 😬 Boissons sucrées
- 😐 Café
- 😬 Café expresso
- 😐 Thé, chicorée
- 😊 Thé vert
- 😬 Vin, bière, apéritifs

Pâtisseries - Sucreries

- 😞 Croissants, viennoiseries
- 😞 Gâteaux au beurre, aux œufs et à la crème
- 😬 Biscuits
- 😬 Chocolat
- 😞 Pâte chocolatée à tartiner
- 😞 Chocolat à la crème
- 😞 Crème glacée
- 😐 Sorbet
- 😞 Biscuits apéritif
- 😞 Friands, vol-au-vent, quiches
- 😊 Miel
- 😐 Confiture, bonbons, sucre, pop corn

Pour financer nos actions, nous avons besoin de vous. Merci de soutenir notre combat par vos dons.

Fédération Française de Cardiologie
reconnue d'utilité publique
www.fedecardio.com

5 rue des Colonnnes du Trône - 75012 Paris

Aliments d'origine animale

Viandes

- ⊗ Bœuf gras (entrecôte, côte à l'os)
- ⊗ Bœuf maigre (faux-filet, rumsteak, rôti,...)
- ⊗ Veau mi-gras (côtelettes,...)
- ⊗ Veau maigre (escalope, noix,...)
- ⊗ Porc gras (bacon, lard, côte, poitrine, rôti,...)
- ⊗ Porc maigre (filet mignon, petit salé,...)
- ⊗ Jambon maigre (dégraissé, découvert)
- ⊗ Hamburger
- ⊗ Gibier et lapin
- ⊗ Charcuterie grasse (pâté, saucisse, saucisson, boudin, andouillette, rillettes,...)
- ⊗ Charcuterie maigre (pâté, fromage de tête, ou museau)
- ⊗ Mouton - Agneau
- ⊗ Cheval
- ⊗ Abats riches en cholestérol (foie, rognon, cervelle, ris, cœur,...)
- ⊗ Abats pauvres en cholestérol (langue, tripes,...)
- ⊗ Volaille avec la peau
- ⊗ Volaille sans la peau (blanc,...)

Corps gras

- ⊗ Beurre
- ⊗ Beurre allégé ou demi-beurre
- ⊗ Crème fraîche
- ⊗ Crème fraîche allégée
- ⊗ Gras de bœuf
- ⊗ Suif
- ⊗ Saïndoux
- ⊗ Lard
- ⊗ Graisse d'oie
- ⊗ Foie gras

Produits de la pêche

- ⊗ Poisson de mer et d'eau douce (frais, surgelés)
- ⊗ Thon au naturel (tropical)
- ⊗ Poisson gras : sardine, maquereau, hareng, truite de mer, mullet, thon blanc (frais ou en conserve)
- ⊗ Huîtres, moules...
- ⊗ Crevettes, langoustines, crabe, faux crabe (surimi,...)
- ⊗ Calmar, poulpe...
- ⊗ Poissons en beignets, en croquettes, en friter, en nuggets, pané
- ⊗ Œufs de poisson

Produits laitiers

- ⊗ Fromage
- ⊗ Fromage allégé
- ⊗ Fromage frais
- ⊗ Petits suisses à 20%
- ⊗ Petits suisses à 40%
- ⊗ Petits suisses à 60%
- ⊗ Fromage blanc à 0%
- ⊗ Fromage blanc à 20%
- ⊗ Fromage blanc à 40%
- ⊗ Fromage blanc à 60%
- ⊗ Yaourt au lait écrémé
- ⊗ Yaourt au lait demi-écrémé
- ⊗ Yaourt au lait entier
- ⊗ Lait écrémé
- ⊗ Lait demi-écrémé
- ⊗ Lait entier
- ⊗ Lait battu, lait fermenté, kéfir
- ⊗ Laitages aromatisés, sucrés ou aux fruits

Œufs

- ⊗ Blanc d'œuf
- ⊗ Jaune d'œuf

Aliments d'origine végétale

Oléagineux

- ⊗ Noix
- ⊗ Noisettes
- ⊗ Amandes
- ⊗ Arachides
- ⊗ Olives
- ⊗ Sésame
- ⊗ Avocat
- ⊗ Noix de coco

Corps gras

- ⊗ Huile de cuisson : tournesol, olive, maïs, pépin de blé
- ⊗ Huile d'assaisonnement : colza, soja, noix, germe de blé
- ⊗ Graisses : palme, palministe, coprah
- ⊗ Margarine dure (ordinaire et hydrogénée)
- ⊗ Margarine molle (diététique à teneur garantie en acides gras essentiels)
- ⊗ Mayonnaise

Légumes et fruits

- ⊗ Légumes frais crus et cuits
- ⊗ Potage de légumes
- ⊗ Légumes surgelés (nature)
- ⊗ Légumes en conserve
- ⊗ Pomme de terre nature
- ⊗ Frites, chips, beignets
- ⊗ Ail, oignon, échalotte, ciboulette (fines herbes)
- ⊗ Cornichon
- ⊗ Fruits frais
- ⊗ Fruits en conserve
- ⊗ Fruits cuits
- ⊗ Jus de fruits (pur jus)
- ⊗ Châtaignes

Céréales

- ⊗ Riz
- ⊗ Riz complet
- ⊗ Pâtes
- ⊗ Pâtes complètes
- ⊗ Semoule (couscous), pilpil, boulgour
- ⊗ Orge, millet, sarrasin, seigle, maïs, quinoa
- ⊗ Avoine (flocon)
- ⊗ Pétales de maïs
- ⊗ Pain
- ⊗ Pain complet

Légumineuses

- ⊗ Lentilles
- ⊗ Haricots
- ⊗ Pois chiches
- ⊗ Pois cassés
- ⊗ Fèves
- ⊗ Soja vert en grain
- ⊗ Tofu (fromage de soja)
- ⊗ Tonyu (lait de soja)
- ⊗ Crème dessert au soja

Les différentes huiles :

Quelques conseils d'associations pour cuisiner

Cuisson

Olive ou tournesol

Assaisonnement

Soja ou colza

Annexe 3 : tableaux des teneurs en lipides de certains aliments

Tableaux 21 : Teneur en cholestérol de certains aliments exprimée en mg/100g

Aliment	Teneur en cholestérol en mg/100g
Cervelle de veau cuite	3100
Jaune d'œuf, cru	1140
Foie gras de canard, entier	1040
Jaune d'œuf, cuit	612
Beurre demi-sel	228

Tableau 22 : Teneur en AGS de certains aliments exprimé en g/100g

Aliment	Teneur en AGS g/100g
Noix de coco, amande sèche	57
Beurre	55
Margarine à 80%MG	40
Chocolat noir à 70% cacao minimum	30
Foie gras de canard, entier	23

Les aliments figurant dans les deux tableaux ci-dessus sont donc des aliments à éviter. En revanche les aliments figurant dans le tableau ci-dessous peuvent être consommés à la place.

Tableau 23 : Teneur en AGPI de certains aliments exprimé en g/100g

Aliment	Teneur en AGPI g/100g
Huile de pépin de raisin	66
Huile de noix	64
Huile de soja	60
Huile de tournesol	57

Annexe 4 : tableau des recommandations de la consommation en acides gras

Tableau 24: Recommandations en acides gras pour l'adulte consommant 2000 kcal par jour

(98)

	Acide gras	ANC
AG indispensables	Acide linoléique	4 %
	Acide α -linoléique	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 %

RÉSUMÉ

Le cholestérol et les lipides sont indispensables à l'organisme. En revanche leur excès est néfaste. Les dyslipidémies font parties des facteurs de risque cardiovasculaire. Les maladies cardiovasculaires sont une des premières causes de décès en France avec les maladies tumorales. Il existe plusieurs types de dyslipidémies ; elles peuvent être primaire ou secondaire. Les principales dyslipidémies sont liées à une augmentation du cholestérol et/ou des triglycérides. La prise en charge des dyslipidémies repose dans un premier temps sur les règles hygiéno-diététiques avec la mise en place d'une alimentation adaptée ainsi que la pratique d'une activité physique régulière. Dans un second temps lorsque ces changements ne suffisent pas un traitement hypolipémiant peut être mis en place afin d'atteindre les objectifs. L'arrivée des statines a permis de réduire la mortalité cardiovasculaire à long terme. L'observance des traitements chronique n'est pas toujours optimale, ainsi que la connaissance et l'application des règles hygiéno-diététiques. L'éducation thérapeutique peut aider le patient à mieux vivre avec sa dyslipidémie et ainsi améliorer l'observance de la prise en charge. Le pharmacien par sa proximité avec le patient joue donc un rôle essentiel dans la prise en charge des dyslipidémies.

mots-clés : dyslipidémies, prise en charges, statines, observance, éducation thérapeutique

ABSTRACT

Cholesterol and lipids are indispensable for organism. On the other hand an excess is harmful. Dyslipidemia are a cardiovascular risk factor. Cardiovascular diseases are one of the first causes of death in France with tumoral diseases. There are several types of dyslipidemia, either primary or secondary. The main dyslipidemia are related to increased cholesterol and/or triglycerides. The treatment of dyslipidemia is initially based on lifestyle and dietary rules with the introduction of suitable diet and practice of regular physical activity. In a second time, when these changes are not effective, a lipid lowering therapy can be introduced to achieve the objectives. The arrival of statins reduced cardiovascular mortality in long term. Adherence to chronic treatments is not always optimal. As well as knowledge and application of lifestyle and dietary rules. Patient education can help patient to live better with his dyslipidemia and improve the observance of the support. The pharmacist by its proximity to the patient plays a key role in the management of the dyslipidemia.

keywords : dyslipidemia, treatment, statins, observance, therapeutic education

