

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 18 Novembre 2021

Par Mme ABELHAD Sabrina

**Prise en charge par hypolipémiants des patients à risque
d'évènements cardiovasculaires**

Membres du jury :

Président : Professeur DINE Thierry
Praticien Hospitalier, Groupe hospitalier Loos Haubourdin
Professeur de pharmacie clinique, Faculté de pharmacie de
Lille

Directeur de thèse : Professeur DURIEZ Patrick
Professeur de physiologie, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : LEROY Nicolas
Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire, Pharmacie Saint
Charles Wattrelos



Faculté de Pharmacie de Lille

du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX



☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

Au professeur Patrick Duriez, mon directeur de thèse : merci de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. Merci pour votre aide précieuse, votre disponibilité et vos conseils. Je tenais à vous remercier également pour vos enseignements pendant ce cursus.

Au professeur Thierry Dine, qui me fait l'honneur de présider ce jury. Vos cours de pharmacologie ont grandement contribué à renforcer mon intérêt pour cette discipline.

Au docteur Nicolas Leroy, pharmacien titulaire à Wattrelos. Merci pour tout ce que j'ai appris et ce que j'apprends encore à vos côtés. Merci d'être ce pharmacien à l'écoute, soucieux du bien-être de son équipe et merci pour les m&ms ! Plus sérieusement, merci de faire partie de ce jury.

À mes camarades de l'université, qui se reconnaîtront, notamment Lilya et Cylia mes alliées en pharma et Virgyl, mon co-externe au CHR de Lille. Une longue aventure qui s'achève !

À toute l'équipe de la pharmacie Saint Charles, avec qui j'ai commencé en tant qu'étudiante. Me voilà aujourd'hui docteur en pharmacie. J'ai appris énormément sur le terrain avec vous. Je tiens à remercier Nicolas et Marc, les pharmaciens, qui m'ont fait confiance dès le début et qui m'ont permis de progresser. Je remercie tout particulièrement Virginie, Odile et Ana qui m'ont beaucoup apporté et qui, bien plus que des collègues, sont devenues de véritables amies.

À Fériel et Farah, et à toutes nos années d'amitié. Merci pour vos encouragements, votre bonne humeur et pour les bons moments qu'on passe ensemble.

À Assia, et à ton incroyable détermination. Tu m'as tellement motivée et donnée de la force.

À ma famille, et comment ne pas terminer par vous. Sans vous, je ne serais pas la femme que je suis aujourd'hui. Merci pour votre soutien tout au long de ces études. Ça n'a pas été facile mais j'y suis parvenue grâce à vous.

À mes parents, qui m'ont toujours soutenue, conseillée et épaulée. Vous avez été ma première école et vous m'avez aidée à dépasser mes limites. Merci pour tout ce que vous avez fait pour nous, je vous suis tellement reconnaissante. J'espère vous faire honneur et vous rendre fiers. Cette thèse est le fruit d'un long parcours et je vous la dédie.

À mes frères, Hakim, Malik et Hicham, merci pour les fous rires au quotidien, merci d'avoir contribué à ma réussite et merci d'être là tout simplement. Je suis fière d'être votre « petite » sœur.

Sommaire

Remerciements.....	11
Sommaire	12
Table des abréviations.....	14
Table des illustrations.....	16
Liste des tableaux.....	17
Introduction.....	18
I. Risque cardiovasculaire	19
1. Définitions.....	19
2. Physiopathologie.....	21
a) Physiologie des artères	21
b) Propriétés et fonctions de l'endothélium vasculaire.....	22
c) Dysfonctionnement endothélial.....	25
d) Athérosclérose	26
e) Thrombose	30
3. Facteurs de risque cardiovasculaire	30
a) Facteurs de risque non modifiables	30
b) Facteurs de risque modifiables	31
c) SCORE	32
d) Classification des patients selon leur risque cardiovasculaire.....	33
4. Prévention	34
a) Sevrage tabagique.....	34
b) Alimentation	34
c) Activité physique adaptée.....	35
5. Objectifs lipidiques	35
II. Prise en charge par hypolipémiants	37
1. Rappel sur le cholestérol	37
2. Métabolisme du cholestérol	37
a) Absorption intestinale.....	38
b) Biosynthèse.....	38
c) Transport du cholestérol	38
d) Élimination biliaire	39
3. Découverte des hypolipémiants	39
4. Classification et mécanismes	40
a) Cholestyramine	41
b) Fibrates	42
	12

c) Ézétimibe	43
d) Statines.....	44
e) Traitements Combinés	45
f) Anti-PCSK9.....	46
5. Choix du traitement.....	48
6. Surveillance du traitement	49
a) Bilan lipidique	49
b) CPK.....	50
c) Transaminases.....	50
d) Conduite à tenir en cas d'intolérance au traitement de 1 ^{ère} intention	51
7. Les prescriptions en chiffres	52
III. Évaluation de la prise en charge par hypolipémiants	54
1. Efficacité comparée.....	54
a) Avantages et inconvénients.....	54
b) Impact sur le bilan lipidique	54
c) Impact sur la survenue d'évènements cardiovasculaires	56
2. Enquête à l'officine	59
a) Objectif de l'étude	59
b) Matériels et méthodes	59
c) Résultats.....	60
d) Discussion.....	66
e) Conclusion	68
Conclusion	70
Bibliographie.....	71
Annexes.....	76

Table des abréviations

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

Apo : Apolipoprotéine

AP2 : Protéine adaptatrice 2

ATP : Adénosine Triphosphate

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CAM : Cell Adhesion Molecules, Molécule d'adhésion cellulaire

CE : Cellules Endothéliales

CML : Cellules Musculaires Lisses

CPK : Créatine Phosphokinase

CTT : Cholesterol Treatment Trials

EAL : Exploration d'une anomalie lipidique

ERC : Essai Randomisé Contrôlé

EDHF : Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor, Facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium

EDRF : Endothelium-derived relaxing factor, Facteur de relaxation dérivé de l'endothélium

ESC : European Society of Cardiology, Société Européenne de Cardiologie

FvW : Facteur de von Willebrand

FT : Facteur Tissulaire

GMPC : Guanosine Monophosphate Cyclique

GTP : Guanosine Triphosphate

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : High-density lipoprotein, Lipoprotéine de haute densité

HMG-CoA : Hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A

HTA : Hypertension artérielle

ICAM : InterCellular Adhesion Molecule, Molécule d'adhésion intercellulaire

IDM : Infarctus du Myocarde

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

LDL : Low-density lipoprotein, Lipoprotéine de basse densité

LDL-ox : Lipoprotéine de basse densité oxydée

LDL-R : Récepteurs spécifiques des lipoprotéines de basse densité

LEE : Limitante Elastique Externe

LEI : Limitante Elastique Interne

LPL : Lipoprotéine Lipase

NO : Monoxyde d'Azote

NPC1-L1 : Niemann-Pick C1-Like1

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCSK-9 : Proprotéine convertase subtilisine / kexine de type 9

PECAM : Platelet endothelial cell adhesion molecule, Molécule d'adhésion des cellules endothéliales plaquettaires

PGI₂ : Prostaglandine I₂ ou Prostacycline

PPAR α : Peroxisome Proliferator Activated Receptor, Récepteur Activé par les Proliférateurs de Peroxysome de type α

ROS : Reactive Oxygen Species, Espèces Réactives de l'Oxygène

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SCAP : SREBP cleavage-activating protein, Protéine d'activation du clivage de la protéine SREBP

SRE : Sterol regulatory element, Éléments régulateurs des stérols

SREBP : Sterol regulatory element-binding protein, Protéine de liaison aux éléments régulateurs des stérols

SCORE : Systematic Coronary Risk Estimation

t-PA : Tissue Plasminogen Activator, Activateur Tissulaire du Plasminogène

TFPI : Tissue factor pathway inhibitor, Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

VCAM : Vascular cell adhesion protein, Protéine d'adhésion aux cellules vasculaires

Table des illustrations

Figure 1 : Illustration d'une artère saine et d'une artère obstruée ³	19
Figure 2 : Événements cardiovasculaires	20
Figure 3 : Structure des parois artérielles ⁴	21
Figure 4 : Effet du NO sur les cellules musculaires lisses ⁹	22
Figure 5 : Migration des leucocytes à travers l'endothélium vasculaire ¹²	24
Figure 6 : Déséquilibre de l'endothélium vasculaire dans l'athérosclérose ¹⁴	25
Figure 7 : Structure des lipoprotéines ¹⁶	27
Figure 8 : Formation d'une plaque d'athérome ¹⁸	28
Figure 9 : Classification du type de plaques d'athéromes selon H.C. Stary ²⁰	29
Figure 10 : Evolution chronologique du développement des plaques d'athérome ²¹	29
Figure 11 : Tableau SCORE ²²	32
Figure 12 : Structure du cholestérol	37
Figure 13 : Métabolisme du cholestérol ³⁰	37
Figure 14 : Transport plasmatique du cholestérol	38
Figure 15 : Evolution de la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires par rapport aux progrès scientifiques ³²	39
Figure 16 : Action des différents hypolipémiants	40
Figure 17 : Mécanisme d'action des Fibrates	42
Figure 18 : Mécanisme d'action de l'ézétimibe ³⁷	43
Figure 19 : Régulation de l'expression génique des LDL-Récepteurs ³⁸	44
Figure 20 : Mécanisme d'action des anti-PCSK9 ⁴¹	46
Figure 21 : LDL-c cible en fonction du niveau de risque cardiovasculaire ⁴³	49
Figure 22 : Arbre décisionnel en cas d'intolérance aux statines ⁴⁵	51
Figure 23 : Prévalence de l'hypercholestérolémie et proportions de patients traités par hypolipémiants	52
Figure 24 : Évolution du pourcentage de réduction des événements cardiovasculaires majeurs en fonction de la réduction du LDL-c (mmol/L) ⁴⁹	57

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification du risque cardiovasculaire ²²	33
Tableau 2 : Objectifs lipidiques selon les recommandations de l'ESC, 2019 ²⁸	35
Tableau 3 : Choix du traitement hypolipémiant ⁴²	48
Tableau 4 : Valeurs cibles du bilan lipidique ⁴⁴	50
Tableau 5 : Synthèse des médicaments hypolipémiants ⁴⁸	54
Tableau 6 : Efficacité comparée des hypolipémiants disponibles sur le marché ²⁶	55
Tableau 7 : Efficacité des différentes statines disponibles sur le marché en France ²⁶	55
Tableau 8 : Caractéristiques anthropométriques, biologiques et cliniques des populations étudiées	61
Tableau 9 : Niveaux de risque cardiovasculaire des patients en prévention primaire et secondaire	63
Tableau 10 : Pathologies cardiovasculaires des patients en préventions secondaires.....	63
Tableau 11 : Thérapeutiques hypolipémiantes mises en œuvre chez les patients placés en prévention primaire	64
Tableau 12 : Thérapeutiques hypolipémiantes mises en œuvre chez les patients placés en prévention secondaire.....	65

Introduction

Aujourd'hui encore les maladies cardiovasculaires demeurent la première cause de mortalité dans le monde avec 17,7 millions de décès soit près d'un décès sur 3 ¹ ; et ce malgré les progrès dans la prévention et la prise en charge.

Selon l'INSERM, 300 000 à 400 000 événements cardiovasculaires sont à déplorer chaque année en France ; principalement des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux entraînant des décès dans un tiers des cas et pouvant entraîner des séquelles cérébrales et/ou motrices plus ou moins importantes ².

La survenue de ces événements peut être favorisée par différents facteurs de risque tels que l'âge, le tabac, la tension artérielle, la sédentarité ou encore l'alimentation. Il est important d'agir en amont en se basant sur les règles hygiéno-diététiques et en pratiquant une activité physique régulière afin de prévenir l'apparition d'événements cardiovasculaires. C'est la prévention primaire. Il est également primordial de prendre en charge les patients ayant des antécédents cardiovasculaires pour éviter les récives et réduire la mortalité. C'est la prévention secondaire. Ces mesures de prévention visent à réduire au maximum le risque cardiovasculaire.

L'excès de cholestérol fait partie de ces facteurs de risque tant il joue un rôle prépondérant dans la formation de plaques d'athérome qui sont à l'origine de complications cardiovasculaires. Prévenir les événements cardiovasculaires passe donc par la prise en charge de l'hypercholestérolémie.

Mais qu'en est-il concrètement de cette prise en charge par hypolypémiants chez les patients à risque cardiovasculaire ? Est-elle adéquate et bien optimisée ?

Ainsi, dans cette thèse, nous nous intéresserons tout d'abord à l'athérosclérose et aux risques cardiovasculaires qu'elle entraîne puis nous discuterons de l'utilisation des hypolypémiants et des nouvelles recommandations à ce sujet. Enfin nous évaluerons cette prise en charge et nous illustrerons nos propos via une enquête réalisée à l'officine.

I. Risque cardiovasculaire

1. Définitions

Les maladies cardiovasculaires regroupent l'ensemble des pathologies qui affectent le cœur et les vaisseaux sanguins. A l'exception des maladies causées par des malformations cardiaques congénitales, elles sont principalement liées à des dépôts de graisse sur les parois artérielles : ce sont les maladies cardiovasculaires induites par l'athérosclérose. C'est sur celles-ci que nous nous focalisons ici.

Ainsi, le risque cardiovasculaire est défini comme la probabilité de survenue d'un évènement cardiovasculaire résultant de l'obstruction d'une artère ³.

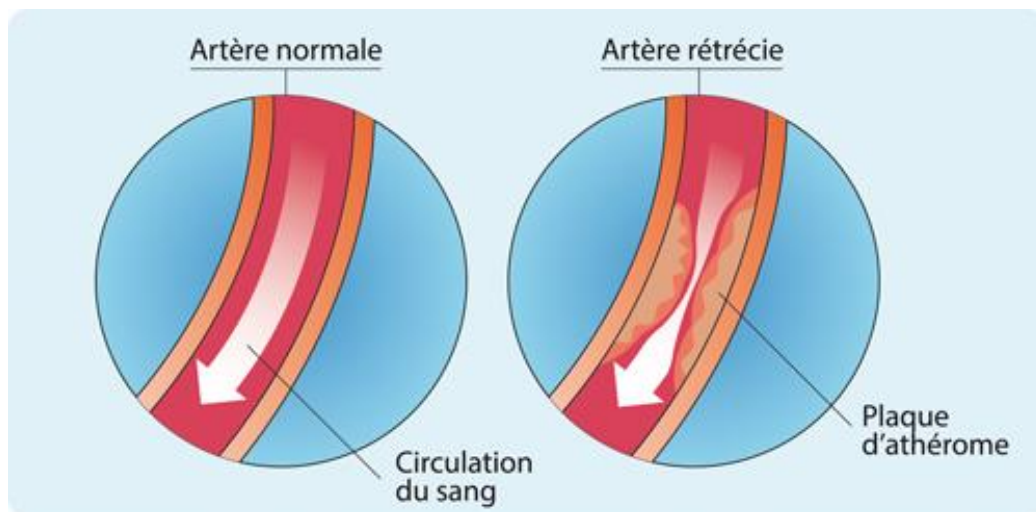


Figure 1 : Illustration d'une artère saine et d'une artère obstruée ³

Cette obstruction empêche le sang de circuler normalement et donc d'irriguer les organes. Ceux-ci sont alors privés d'oxygène. Les manifestations cliniques dépendent de la localisation de l'occlusion.

En effet, en fonction de l'artère touchée par l'athérosclérose, on distingue différents événements cardiovasculaires (fig. 2) :

- Au niveau d'une artère cérébrale, une obstruction partielle entraîne un accident ischémique transitoire (AIT) tandis qu'une obstruction totale provoque un accident vasculaire cérébral (AVC)
- Au niveau des artères coronaires, une obstruction partielle est responsable d'une angine de poitrine alors qu'une obstruction totale entraîne un infarctus du myocarde (IDM). Ces maladies coronariennes sont regroupées sous le terme de Syndrome Coronarien Aigu (SCA).
- Au niveau d'une artère des membres inférieurs, l'obstruction provoque une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)

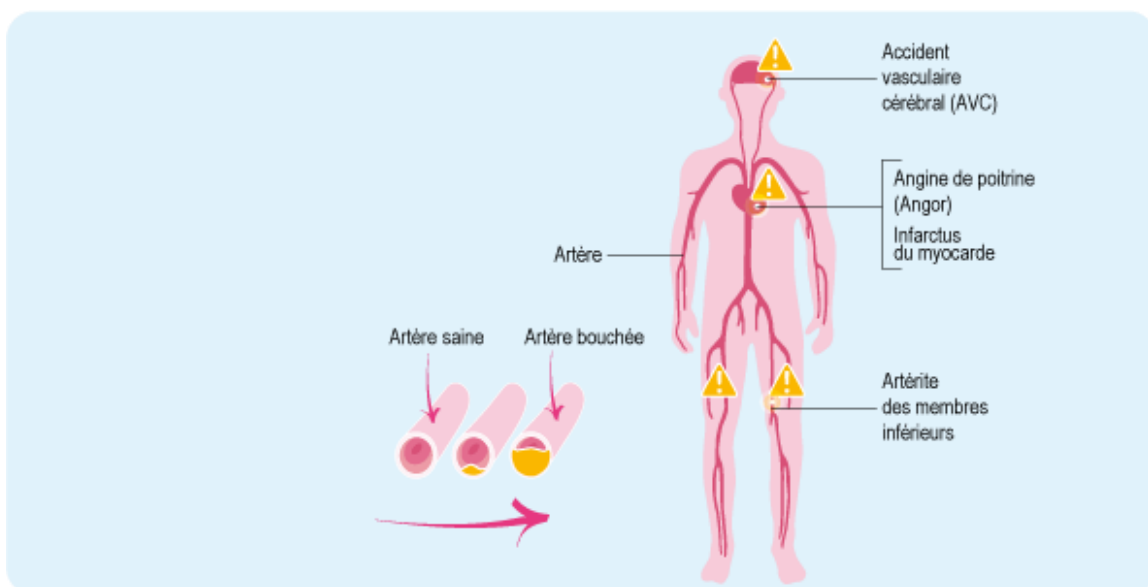


Figure 2 : Événements cardiovasculaires

Mais comment se forment ces plaques d'athérome pouvant aboutir à une occlusion artérielle ?

2. Physiopathologie

a) Physiologie des artères

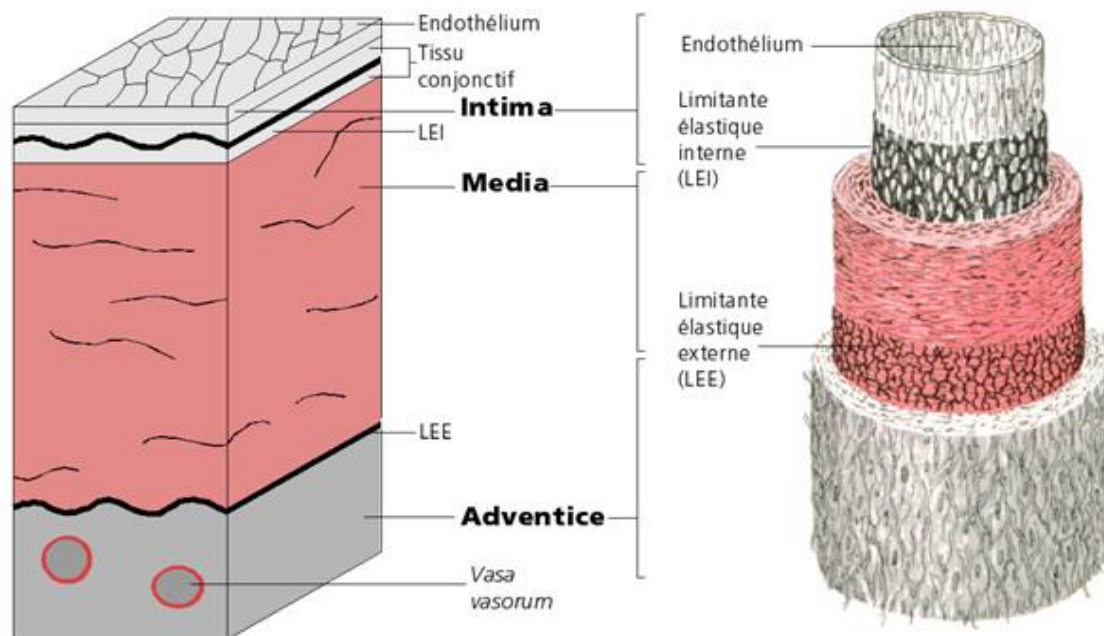


Figure 3 : Structure des parois artérielles ⁴

La paroi des artères est constituée de 3 couches ou tuniques (fig. 3) ⁵⁻⁷ :

- L'intima, tunique la plus interne, directement en contact avec la lumière et donc avec les éléments circulants du sang ; entre autres les hématies, les plaquettes, les globules blancs, les facteurs de coagulation et les lipoprotéines.
Elle englobe une couche de cellules endothéliales (l'endothélium vasculaire) et une couche de tissu conjonctif sous endothélial (le sous endothélium).
- La media, tunique moyenne, est composée de couches concentriques de cellules musculaires lisses (CML). C'est elle qui donne l'élasticité à l'artère, permettant les phénomènes de vasodilatation et de vasoconstriction.
Elle est entourée par des couches d'élastine nommées limitante élastique interne (LEI) et limitante élastique externe (LEE).
- L'adventice, tunique externe, est constituée principalement de tissu conjonctif. Un réseau de petits capillaires sanguins nommé « vasa vasorum » apportent les nutriments nécessaires.

C'est donc l'endothélium vasculaire qui est la zone d'échange et de contact avec la lumière des vaisseaux sanguins. Quel est son rôle et que se passe-t-il en cas de dysfonctionnement ?

b) Propriétés et fonctions de l'endothélium vasculaire

➤ Rôle dans la vasomotricité

Dans les années 1980, R.F. Furchgott et J.V. Zawadzki ont montré le rôle essentiel de l'endothélium dans la vasomotricité des artères. ⁸

Les cellules endothéliales ont la capacité de synthétiser et de sécréter des facteurs vasodilatateurs ^{7,9,10} :

- Le monoxyde d'azote (NO), encore appelé EDRF (*endothelium derived released factor*). Le NO active la guanylate-cyclase, enzyme qui dégrade le GTP en GMPc. Par action du GMPc sur les cellules musculaires lisses, elles se relâchent et les artères se dilatent.

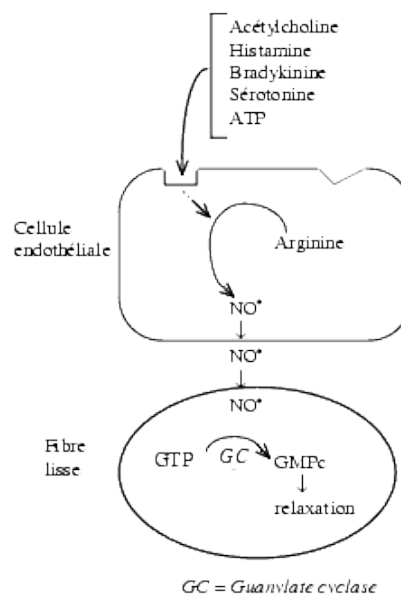


Figure 4 : Effet du NO sur les cellules musculaires lisses ⁹

- Le facteur hyperpolarisant ou EDHF. Il a une action vasodilatatrice par action sur les canaux potassiques.
- La prostacycline ou PGI₂ active l'adénylate cyclase, enzyme qui dégrade l'ATP en AMPc. L'action de l'AMPc entraîne une inhibition des canaux calciques et donc une vasodilatation.

Il existe également des facteurs vasoconstricteurs, inhibés en situation physiologique normale :

- Le thromboxane A₂, par action antagoniste de la PGI₂
- L'endothéline, par fixation sur ses récepteurs ET_A et ET_B situés à la surface des cellules musculaires lisses.

En permanence, il y a un équilibre entre ces molécules permettant d'assurer l'homéostasie vasculaire.

➤ Rôle dans le contrôle de la pression artérielle

De manière générale, les molécules ayant des propriétés vasodilatatrices permettent également de diminuer la pression artérielle par diminution des résistances périphériques.

A l'inverse, les facteurs vasoconstricteurs provoquent une élévation de la pression artérielle.

➤ Rôle dans le contrôle de l'hémostase

L'hémostase est une cascade de mécanismes physiologiques qui assure l'arrêt des hémorragies à la suite d'une brèche vasculaire.

Son déroulement se fait en 3 temps :

- Un amas de plaquettes s'agrège rapidement au niveau de la brèche, formant un clou plaquettaire. C'est l'hémostase primaire.
- Puis il y a consolidation par la fibrine, formant un thrombus fibrino-plaquettaire permettant de réparer le vaisseau lésé. C'est la coagulation ou hémostase secondaire.
- Enfin, après la réparation vasculaire, il y a dissolution du caillot sanguin. C'est la fibrinolyse.

Les cellules endothéliales (CE) jouent un rôle clé à chaque stade de l'hémostase en prenant part à l'activation plaquettaire, à la production des facteurs de coagulation et des facteurs fibrinolytiques ¹¹ :

- sécrétion du facteur von Willebrand (FvW) permettant l'adhésion des plaquettes au niveau du sous endothélium
- libération du facteur tissulaire (FT) lors de la coagulation
(et action anticoagulante par production de l'héparane sulfate, du TFPI (Tissue factor pathway inhibitor) et de la thrombomuline en situation physiologique normale)
- transformation du plasminogène en plasmine par action du t-PA, l'activateur tissulaire du plasminogène libérée par les CE lors de la fibrinolyse

L'endothélium participe donc au maintien du flux sanguin normal, en équilibrant les phénomènes de coagulation et les phénomènes de thrombolyse. Par défaut, l'endothélium est thromborésistant tandis que le sous endothélium est thrombogène.

➤ Rôle dans le contrôle de la perméabilité endothéliale

Les CE ont la capacité de moduler l'expression de leurs molécules d'adhésion cellulaire (CAM), permettant ainsi de contrôler le passage à travers l'endothélium vasculaire.

Les globules blancs circulants dans le sang peuvent notamment franchir l'endothélium lorsqu'ils sont recrutés.

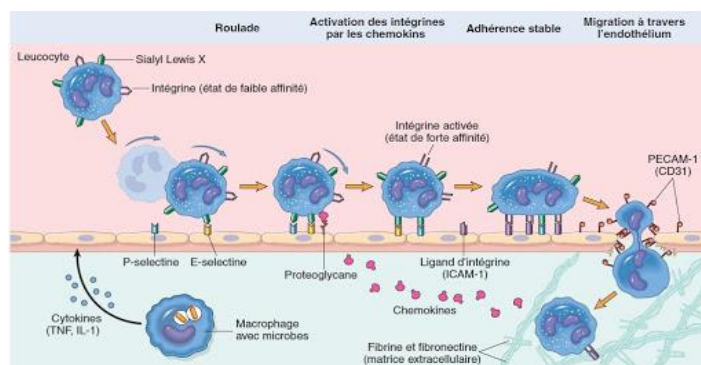


Figure 5 : Migration des leucocytes à travers l'endothélium vasculaire ¹²

Ceci est possible grâce à la présence de protéines exprimées à la surface des CE (fig. 5) ¹¹ :

- Les sélectines permettent l'adhésion des leucocytes (L-sélectine sur les leucocytes et E-sélectine sur les CE)
- Le roulement et l'adhérence se font par l'intermédiaire des immunoglobulines VCAM, ICAM-1 et ICAM-2
- La migration à travers l'endothélium est médiée par la présence de PECAM

➤ Importance particulière du monoxyde d'azote ¹³

Le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique est un acteur majeur de l'équilibre vasculaire et ce à plusieurs niveaux.

Produit grâce à l'action de l'oxyde nitrique synthase (eNOS), il diffuse et agit sur les cellules environnantes :

- il inhibe l'agrégation plaquettaire, préservant les artères de la formation de caillots sanguins
- il a une action sur l'hémoglobine au niveau des érythrocytes, augmentant l'oxygénation tissulaire
- il diminue l'adhésion des leucocytes, assurant une action anti-inflammatoire
- il engendre une baisse de la contractilité des cellules musculaires lisses, induisant une vasorelaxation

L'endothélium est donc aujourd'hui considéré comme un organe à part entière tant son rôle est primordial pour assurer l'homéostasie vasculaire.

c) Dysfonctionnement endothélial

La dysfonction endothéliale ^{7,14} est due à une lésion vasculaire causée par la présence de substances néfastes telles que l'excès de lipides, de glucose ou de particules de tabac. Elle provoque une diminution du monoxyde d'azote soit parce que sa fabrication est réduite soit parce qu'il se retrouve piéger par des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Elle entraîne également une expression accrue des molécules d'adhésion, facilitant la diapédèse leucocytaire ; ainsi qu'une augmentation des taux de facteurs pro-coagulants et vaso-actifs.

Ainsi suite à ce déséquilibre, l'endothélium n'est plus capable de s'autoréguler et d'assurer l'homéostasie vasculaire. Concrètement cela engendre des dérèglements au niveau des processus de perméabilité, de vasodilatation ou encore de coagulation pouvant aboutir à des réactions inflammatoires, à des phénomènes de vasoconstriction et à la formation de thrombus menaçant d'obstruer l'artère.

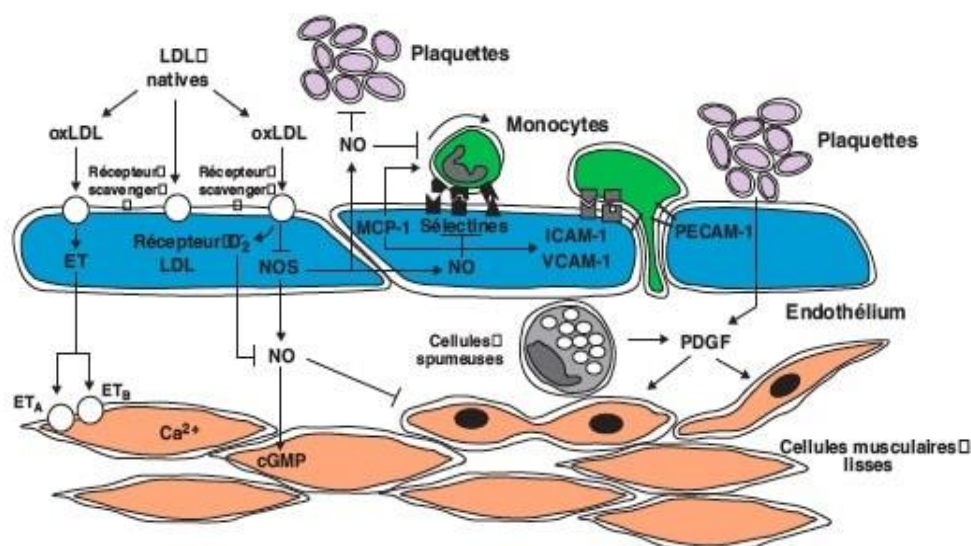


Figure 6 : Déséquilibre de l'endothélium vasculaire dans l'athérosclérose ¹⁴

Ce dysfonctionnement endothélial a été démontré dans de nombreuses maladies en particulier lors d'affections athéromateuses ¹⁴ (fig. 6).

Il existe un lien étroit entre la dysfonction endothéliale d'une part et l'apparition de plaques d'athéromes puis d'événements cardiovasculaires d'autre part.

En effet, l'endothélium ainsi activé contribue aussi bien à la mise en place de la plaque d'athérome qu'à son évolution.

Le dysfonctionnement des parois artérielles constitue donc un facteur de risque cardiovasculaire.

d) Athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie chronique dans laquelle les parois artérielles s'épaississent, se durcissent et perdent de leur élasticité par accumulation de dépôts lipidiques au niveau de l'intima. L'hypercholestérolémie constitue l'un des principaux éléments déclencheurs de cette pathologie pouvant être à l'origine d'accidents vasculaires ischémiques.

Selon l'OMS : « L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyens calibres consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modifications de la média. » (1958) ¹⁵

Lorsqu'il y a des agressions, des inflammations et des dysfonctionnements au niveau de l'endothélium et du sous endothélium, cela perturbe l'équilibre et entraîne un remodelage au niveau des parois vasculaires. Ce changement de structure implique différentes cellules et éléments du sang, ainsi que des mécanismes successifs qui vont conduire à la formation d'une plaque d'athérome.

Le cholestérol joue un rôle essentiel dans la genèse de cette plaque. C'est un composant indispensable des membranes cellulaires. Il n'est pas complètement néfaste mais c'est l'excès qui l'est. Il est transporté dans le sang via les lipoprotéines qui lui confèrent sa solubilité dans un milieu hydrophile.

Parmi les lipoprotéines qui permettent le transport du cholestérol, on distingue :

- **les VLDL**, lipoprotéines de très basse densité
Composées des apolipoprotéines apo-B, apo-C et apo-E
Formées dans le foie, elles transportent du cholestérol et des triglycérides
- **les LDL**, lipoprotéines de basse densité
Composées des apolipoprotéines apo-B, apo-C et apo-E
Fabriquées dans le foie, elles apportent le cholestérol aux cellules en se fixant sur les LDL-Récepteur. C'est le mauvais cholestérol
- **les HDL**, lipoprotéines de haute densité
Composées des apolipoprotéines apo-A, apo-C et apo-E
Elles font le chemin inverse, elles récupèrent l'excédent de cholestérol des cellules et l'acheminent vers le foie pour qu'il soit détruit. C'est le bon cholestérol.

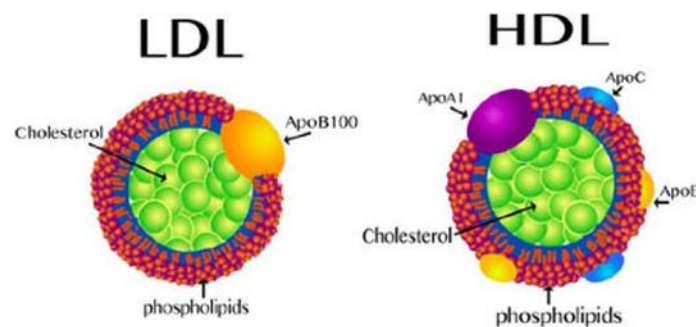


Figure 7 : Structure des lipoprotéines ¹⁶

➤ Mécanismes de formation d'une plaque d'athérome ¹⁷

Cela ne se produit pas du jour au lendemain. Elle se forme et évolue pendant des années (fig. 8).

L'initiation de la plaque d'athérome est causée par des agressions de l'endothélium vasculaire, perturbant son équilibre, et par l'augmentation du taux de LDL cholestérol circulants ; ce qui a un impact sur la perméabilité. L'endothélium ayant perdu localement sa fonction de barrière, les LDL traversent la paroi et se logent dans le sous endothélium.

Suite à différents stress oxydatifs, ils sont exposés à des espèces réactives de l'oxygène. Ils s'oxydent et subissent des changements structuraux, devenant ainsi les LDL-ox qui accentuent la dysfonction endothéliale principalement en diminuant la biodisponibilité du NO. Ce déséquilibre perturbe les fonctions vasodilatatrices et anticoagulantes de l'endothélium, permises dans des conditions physiologiques normales.

Les cellules endothéliales (CE) sont alors activées, et expriment des molécules d'adhésion impliquées dans le recrutement des monocytes de la circulation sanguine : d'abord la E-sélectine, reconnue par la L-sélectine à la surface des monocytes, pour adhérer à la paroi ; ensuite l'expression des protéines VCAM-1, ICAM et PECAM, aboutissant à la pénétration des monocytes qui se différencient en macrophages dans le sous endothélium.

À ce niveau là, les macrophages internalisent les LDL-ox puisque ces LDL ainsi modifiés ne peuvent plus être reconnus par les LDL-R et sont pris en charge par les récepteurs « scavengers » aussi appelés récepteurs « éboueurs » présents à la surface des macrophages. Ces cellules immunitaires chargées de lipides forment les cellules spumeuses. Elles s'accumulent et forment des stries lipidiques, première ébauche de la plaque d'athérome.

Après plusieurs remaniements, l'accumulation de lipides extracellulaires s'agglutinant dans l'intima, engendrée par la mort de cellules spumeuses, conduit à la formation d'un noyau lipidique.

Un gradient de cytokines pro-inflammatoires sécrétées par l'endothélium et les macrophages entraîne ensuite le recrutement de CML de la média vers l'intima, qui prolifèrent et synthétisent des protéines, notamment du collagène, amenant à la création d'une plaque fibro-lipidique. Une chape fibreuse recouvre donc ce centre athéromateux, lui conférant une certaine stabilité.

La plaque ainsi formée peut rester stable durant des années en étant asymptomatique.

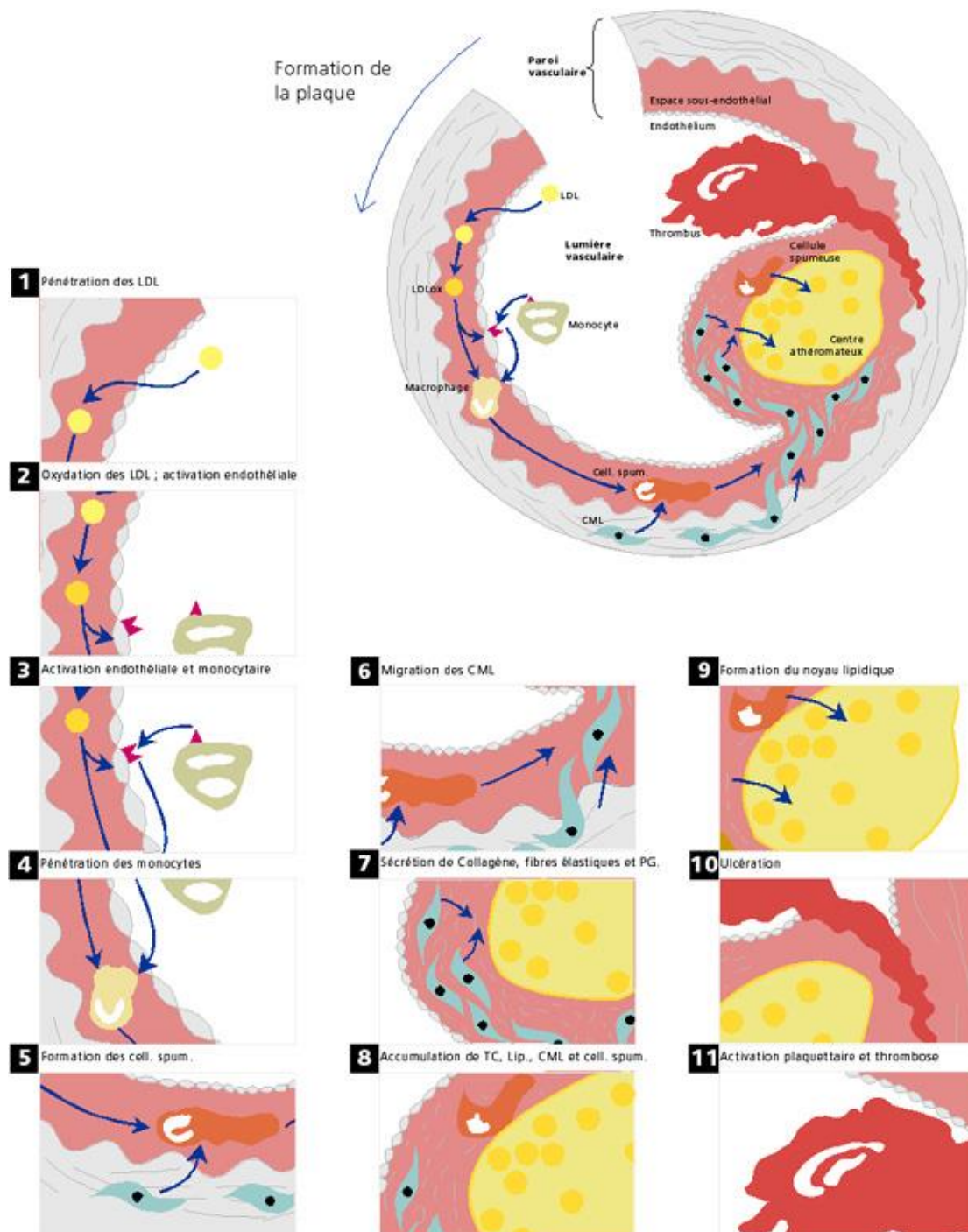


Figure 8 : Formation d'une plaque d'athérome ¹⁸

Il existe une classification des différents stades d'évolution de cette plaque.

➤ Classification de H.C. Stary

En 1995, Stary a décrit les grandes étapes de l'évolution d'une plaque d'athérome (fig. 9) ^{19,20}

Nomenclature et type histologique	Stades de progression	Principal mécanisme de croissance	Date de début	Corrélation clinique
Type I : Macrophages isolés spumeux	<pre> graph TD I((I)) --> II((II)) II --> III((III)) III --> IV((IV)) IV --> V((V)) V --> VI((VI)) VI --> IV </pre>	Par accumulation lipidique principalement	Dès 10 ans	Asymptomatique
Type II : Strie lipidique				
Type III (intermédiaire) : Type II et accumulation de lipides extracellulaires				
Type IV (athéromateux) : Formation d'un centre lipidique sans fibrose			Dès 30 ans	
Type V : fibro athérome, avec ou sans calcifications	<pre> graph TD I((I)) --> II((II)) II --> III((III)) III --> IV((IV)) IV --> V((V)) V --> VI((VI)) VI --> IV </pre>	Augmentation du collagène et des cellules musculaires lisses	Dès 40 ans	Asymptomatique ou symptomatique
Type VI : athérosclérose compliquée		Thrombose, hématome		

Figure 9 : Classification du type de plaques d'athéromes selon H.C. Stary ²⁰

Type I : Accumulation de LDL-ox intériorisés par les macrophages, formant des cellules spumeuses

Type II : Formation de stries lipidiques par accumulation de cellules spumeuses

Type III : Création d'une plaque d'athérome par accumulation de lipides extracellulaires dans l'intima

Type IV : Solidification de la plaque, composée d'un centre lipidique par agglomération de LDL

Type V : Synthèse de protéines constituant une chape fibreuse recouvrant le noyau de lipides

Type VI : Complications engendrées par la rupture de la plaque, risque de thrombose

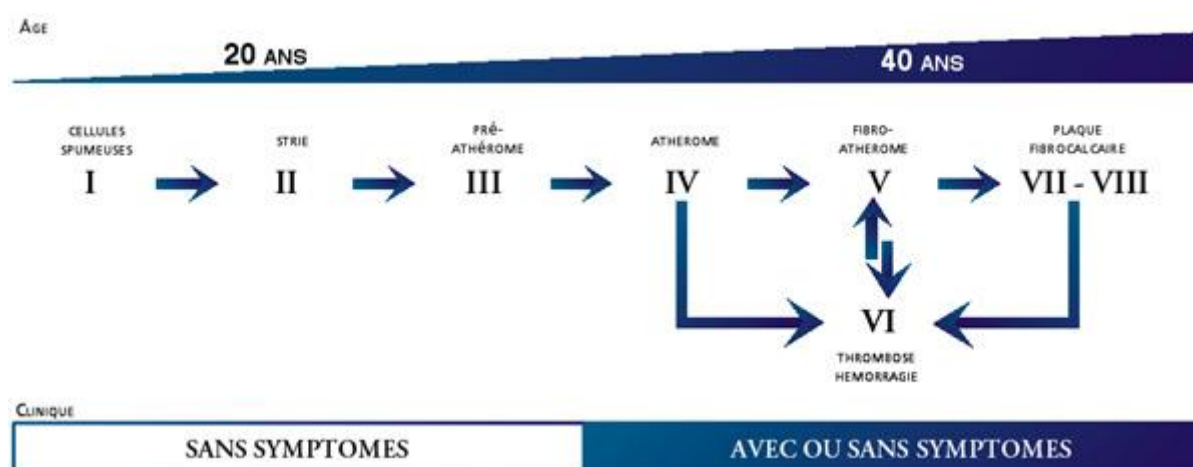


Figure 10 : Evolution chronologique du développement des plaques d'athérome ²¹

e) Thrombose

Tant que la plaque d'athérome est stable et qu'elle ne diminue que partiellement la lumière de l'artère, cela reste asymptomatique. C'est lorsque cette plaque se fissure puis se rompt que les complications surviennent.

Ainsi, au fil du temps, les réactions inflammatoires menacent l'équilibre de la chape fibreuse. Les macrophages et les CML vont sécréter des métalloprotéases et ces enzymes vont venir dégrader les protéines constituant ce « manteau » fibreux ; provoquant la rupture de la plaque.

La plaque d'athérome ayant cédée ; les lipides, les macrophages et divers débris cellulaires se retrouvent en contact avec le sang. Il y a libération de facteurs tissulaires. Cela va entraîner la formation d'un caillot sanguin au niveau de la brèche vasculaire. L'occlusion de l'artère engendre une ischémie et donc un accident vasculaire.

Toute cette cascade de mécanismes aboutissant à une occlusion est favorisée par des facteurs de risque qu'il est important d'identifier afin de pouvoir agir, prévenir et tenter de réduire le risque cardiovasculaire.

3. *Facteurs de risque cardiovasculaire*

Les facteurs de risque cardiovasculaire ^{22,23} sont définis comme des éléments variables ou invariables qui augmentent la probabilité de survenue d'un événement cardiovasculaire ²⁴.

a) Facteurs de risque non modifiables

Âge : le risque cardiovasculaire est accru à partir de 50 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes

Sexe : le risque est plus important chez l'homme que chez la femme. L'œstrogène serait un facteur protecteur mais cet avantage est perdu à partir de la ménopause ²⁵

Antécédents familiaux : les antécédents cardiovasculaires personnels et/ou familiaux chez un parent au 1^{er} degré majorent le risque cardiovasculaire

b) Facteurs de risque modifiables

Tabagisme : le tabac est nocif et accroît le risque cardiovasculaire car il altère les fonctions de l'endothélium vasculaire, favorisant ainsi l'athérosclérose et la formation de caillots sanguins obstruant les artères

LDL-c élevé : le mauvais cholestérol s'accumule sur les parois artérielles ; c'est le constituant majeur des plaques d'athérome. Plus le taux de LDL-c est élevé, plus le risque augmente.

Il faut souligner que la dyslipidémie, et en particulier l'hypercholestérolémie, est considérée comme le facteur de risque le plus important. On estime que 55% des cas de maladies cardiovasculaires sont imputables à l'excès de lipides ²⁶.

HTA : elle est définie par une pression artérielle > 140 mmHg/90mmHg. C'est un facteur de risque qu'elle soit traitée ou non

Diabète : l'hyperglycémie est délétère pour les artères car l'excès de glucose dans le sang circulant a des effets néfastes sur les parois artérielles

Surpoids/Obésité : plus l'IMC augmente, plus le risque cardiovasculaire est important. On parle de surpoids pour un IMC > 25 et d'obésité pour un IMC > 30

Sédentarité : l'inactivité physique aggrave les risques cardiovasculaires

Syndrome métabolique : un patient a un syndrome métabolique s'il présente au moins 3 des 5 facteurs suivants :

- Tour de taille > 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme
- Triglycérides > 1,5 g/L ou patient sous traitement hypotriglycémiant
- HDL-c < 0,4 g/L chez l'homme et < 0,5 g/L chez la femme
- Glycémie > 1 g/L
- Pression artérielle > 130 mmHg/85 mmHg ou patient sous traitement antihypertenseur

La présence d'un syndrome métabolique augmente le risque de mortalité cardiovasculaire.

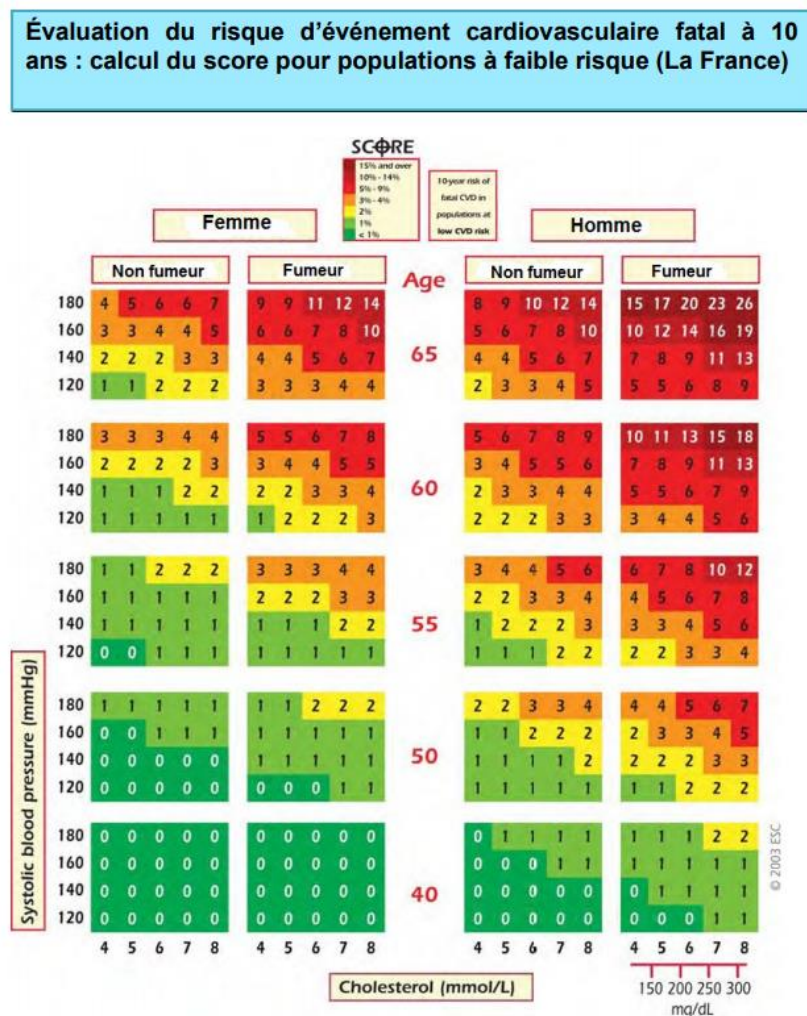
Plus les facteurs de risque sont nombreux, plus le risque est grand. Ainsi, l'index SCORE est un outil qui permet d'évaluer le risque de décès par événement cardiovasculaire d'un patient donné, en prenant en compte ses différents facteurs de risque qui se potentialisent. En effet, les risques ne s'additionnent pas, ils se multiplient.

c) SCORE

Le SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) ^{22,27} est utilisé uniquement en prévention primaire, c'est-à-dire chez les patients n'ayant pas d'antécédents cardiovasculaires, entre 40 et 65 ans pour les hommes et entre 50 et 65 ans pour les femmes.

Le calcul du SCORE n'est pas nécessaire chez les patients ayant déjà une maladie cardiovasculaire et chez les diabétiques car ils sont d'emblée classés dans les personnes à haut risque. De même pour les insuffisants rénaux et les hypertendus sévères (>180/110 mmHg).

Il estime la probabilité de survenue d'un événement cardiovasculaire létal à 10 ans en tenant compte de l'âge, du sexe, du statut tabagique, de la pression artérielle systolique et du taux de cholestérol total. Par conséquent, c'est un outil qui permet d'identifier les patients à risque et qui sert d'aide à la décision quant à la prise en charge du patient.



Calcul du score de risque cardiovasculaire en prévention primaire en dehors du diabète ou de l'insuffisance rénale chronique.

Figure 11 : Tableau SCORE ²²

d) Classification des patients selon leur risque cardiovasculaire

Cette classification européenne ²² établie par l'European Society of Cardiology (ESC), répartit les patients selon 4 niveaux de risque cardiovasculaire (*tableau 1*).

Tableau 1 : Classification du risque cardiovasculaire ²²

Niveau de risque cardio-vasculaire	
Faible	SCORE < 1 %
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 %
	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
Élevé	5 % ≤ SCORE < 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée
	TA ≥ 180/110 mmHg
Très élevé	SCORE ≥ 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère
	Maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire)

Prenons l'exemple d'un patient de 57 ans, qui fume un paquet de cigarettes par jour. Sa tension artérielle est de 160 mmHg/90mmHg. Il mesure 1,78m pour 88 kg soit un IMC de 27,8 kg/m². Son taux de cholestérol total est de 2,18 g/L (5.64 mmol/L) et son HDL cholestérol est de 0,38 g/L (0,98 mmol/L).

En se référant au tableau SCORE (*fig. 11*), son risque de mortalité cardiovasculaire est de 7%. Il fait donc partie des patients à risque élevé selon la classification de l'ESC (*fig. 12*).

Déterminer le niveau de risque cardiovasculaire a un double intérêt :

- agir sur les facteurs de risque modifiables
- décider de la stratégie thérapeutique à adopter

L'accompagnement va alors être primordial pour favoriser l'adhésion du patient et l'encourager à atteindre ses objectifs.

4. Prévention

La prévention ²⁸ est un ensemble d'actions coordonnées visant à supprimer ou à diminuer au maximum les facteurs de risque afin d'empêcher la survenue et les récurrences d'accidents cardiovasculaires.

Prévenir l'athérosclérose et les complications qui en résultent passent d'abord par un mode de vie sain. Pour cela, on s'appuie sur les règles hygiéno-diététiques de base en veillant à ce qu'elles ne soient pas trop contraignantes. Par exemple, il ne s'agit pas de faire un « régime drastique » mais de manger mieux.

a) Sevrage tabagique

L'ESC recommande un arrêt total du tabac. C'est un facteur de risque important et évitable. Ainsi, le sevrage tabagique est une mesure de prévention cardiovasculaire avec un excellent rapport coût/efficacité.

Les professionnels de santé ont un rôle crucial à jouer pour limiter l'exposition au tabac. On peut déterminer la dépendance à la cigarette à l'aide du test de Fagerström afin de mettre en place un sevrage adapté au patient.

b) Alimentation

La recherche nutritionnelle montre qu'une mauvaise alimentation favorise les maladies cardiovasculaires, car un apport élevé en sucres et en acides gras saturés entraîne une augmentation de la glycémie et du mauvais cholestérol (LDL-c).

Il convient donc de réduire les aliments d'origine animale (viandes, charcuterie) ainsi que les produits industriels riches en sucre et en sel au profit de produits frais : fruits, légumes, crudités ; mais aussi poissons, huiles végétales (acides gras essentiels), fruits secs (noix, amandes), légumineuses, céréales complètes et yaourts.

Le régime méditerranéen est un bon exemple d'alimentation équilibrée. En effet des études ont montré que les personnes s'adonnant à un tel « régime » sont moins à risque de présenter un événement cardiovasculaire. (*Etude PREDIMED, Prevención con Dieta Mediterránea, Espagne*)²⁸
Il consiste à consommer en abondance des fruits, des légumes, de l'huile d'olive, des herbes aromatiques.

c) Activité physique adaptée

Pratiquer une activité physique régulière réduit le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire.

L'ESC recommande 3h30 à 7h d'activité modérément vigoureuse par semaine ou 30 à 60 minutes par jour.

L'activité physique doit être adaptée au patient et à ses capacités : marche, course à pied, vélo, natation.

Toute dépense quotidienne est bonne à prendre afin d'éviter la sédentarité : prendre les escaliers au lieu de l'ascenseur, marcher au lieu de prendre la voiture pour les trajets courts.

Nous allons maintenant nous focaliser sur le facteur de risque modifiable qui a le plus de répercussion : le cholestérol.

Si les mesures diététiques ne suffisent pas à elles seules pour baisser considérablement le taux de cholestérol, il va falloir mettre en place un traitement.

Quels sont les objectifs à atteindre et quand faut-il prescrire un médicament hypolipémiant chez les patients à risque d'événements cardiovasculaires ?

5. Objectifs lipidiques

Le tableau suivant présente les objectifs de LDL-c à atteindre en fonction du niveau de risque cardiovasculaire d'un patient. Il s'appuie sur les nouvelles recommandations ³⁸ de la Société Européenne de Cardiologie parues en 2019.

Tableau 2 : Objectifs lipidiques selon les recommandations de l'ESC, 2019 ²⁸

Niveau de risque cardiovasculaire	Objectif LDL-c	Intervention de 1 ^{ère} intention	Intervention de 2 ^e intention
Faible	< 1,16 g/L	Modifier le mode de vie	Modifier le mode de vie + Traitement Hypolipémiant
Modéré	< 1 g/L		
Élevé	< 0,70 g/L	Modifier le mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modifier le mode de vie + Renforcer le traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0,55 g/L		

Pour les patients à risque faible ou modéré, il convient de rééquilibrer l'alimentation et d'assainir son mode de vie. La mise en place d'un traitement hypolipémiant ne se fera que si les objectifs ne sont pas atteints au bout de 3 mois.

Par contre, pour les patients à risque élevé ou très élevé, un traitement hypolipémiant est mis en place d'emblée tout en améliorant le mode de vie. Si malgré cela les objectifs ne sont pas atteints en 3 mois, alors le traitement sera renforcé.

Comme nous l'avons vu précédemment, le cholestérol joue un rôle majeur dans la formation de plaques d'athérome au niveau des parois artérielles. Par conséquent, lutter contre l'hypercholestérolémie est devenu l'une des options les plus importantes dans la prévention et le traitement des pathologies cardiovasculaires qui sont la première cause de décès dans le monde ²⁶.

Ainsi, outre la mise en place d'un mode de vie plus sain, les hypolipémiants participent également à prévenir l'athérosclérose et les événements cardiovasculaires qui en découlent. Comment agissent-ils et comment choisir le traitement adéquat ?

II. Prise en charge par hypolipémiants

1. Rappel sur le cholestérol

Le cholestérol^{29,30} est un constituant essentiel des membranes cellulaires. C'est un lipide appartenant à la famille des stérols.

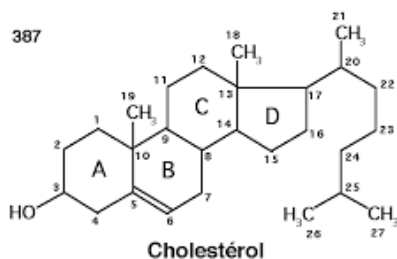


Figure 12 : Structure du cholestérol

Il est apporté en partie par l'alimentation mais la source principale de cholestérol est issue de la synthèse endogène au niveau du foie.

Son absorption, sa synthèse et sa dégradation en acides biliaires sont régulés en permanence afin d'assurer l'homéostasie³¹.

2. Métabolisme du cholestérol

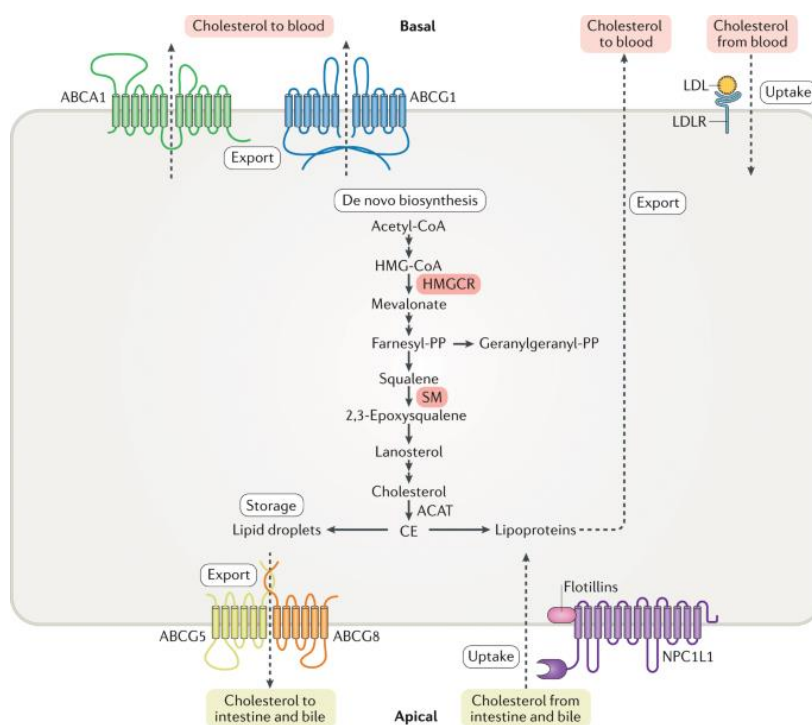


Figure 13 : Métabolisme du cholestérol³⁰

a) Absorption intestinale

Le cholestérol alimentaire est absorbé grâce à la protéine NPC1-L1 (*fig. 15*) présente à la surface des cellules intestinales. Il est alors transporté sous forme de chylomicrons.

b) Biosynthèse

Le cholestérol est synthétisé principalement dans le foie à partir de l'acétyl-coenzyme A et fait intervenir toute une série d'enzymes (*fig. 15*).

Dans un premier temps, l'HMG-CoA Synthase (HMGCS) permet la formation d'HMG-CoA.

Ensuite, l'HMG-CoA Réductase (HMGCR) induit la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, intermédiaire à 6 carbones. C'est cette étape qui est déterminante dans la régulation de la biosynthèse du cholestérol.

Puis le mévalonate donne des unités isoprène (5C) par décarboxylation.

A ce stade, il y a alors polymérisation de 6 unités isoprène qui forment un squalène à 30 carbones.

S'en suit une cascade de réactions qui aboutissent à la production d'un noyau stéroïde à 27 carbones : le cholestérol.

c) Transport du cholestérol

Le cholestérol étant une molécule amphiphile, il est transporté dans le sang sous forme de complexes appelés lipoprotéines.

On distingue :

- Les chylomicrons : fabriqués en période post-prandiale ; transport du cholestérol exogène
- Les VLDL : distribution des acides gras aux cellules
- Les LDL : distribution du cholestérol aux cellules. Mauvais cholestérol
- Les HDL : reprise du cholestérol aux cellules pour l'acheminer vers le foie. Bon cholestérol

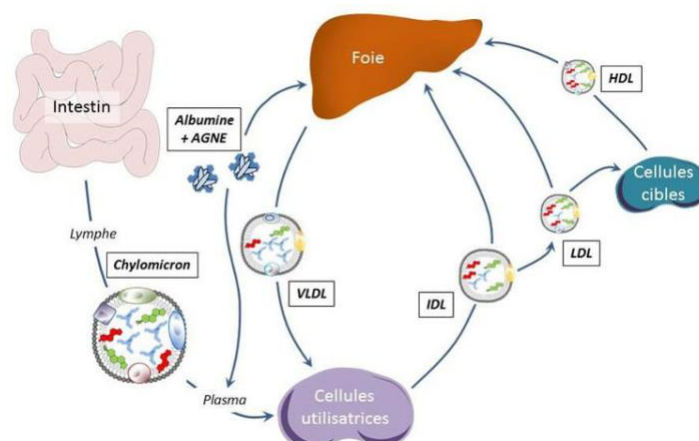


Figure 14 : Transport plasmatique du cholestérol

d) Élimination biliaire

L'élimination du cholestérol est médiée par les protéines d'efflux ABCA1 et ABCG1 (fig. 15)

3. Découverte des hypolipémiants

Durant ces dernières décennies, l'avancée des recherches médicales et pharmaceutiques autour des maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose a engendré une diminution impressionnante des décès (fig. 17) ³²

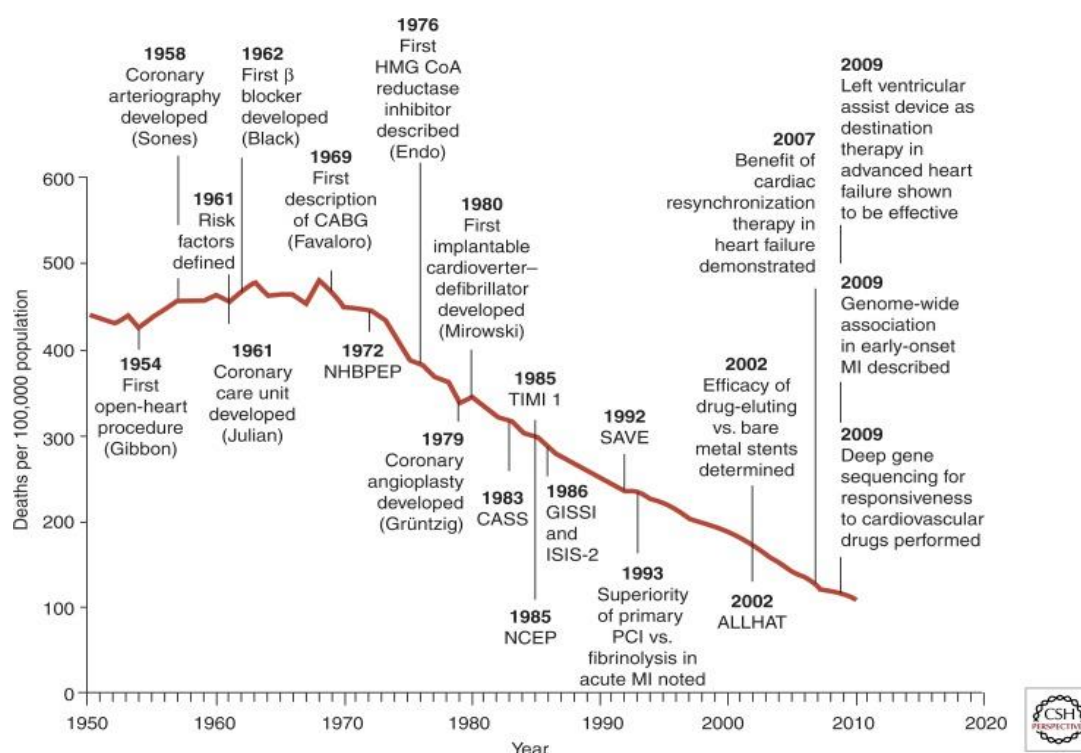


Figure 15 : Evolution de la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires par rapport aux progrès scientifiques ³²

On comptait 450 décès pour 100 000 habitants dans les années 1950 contre 100 décès pour 100 000 habitants dans les années 2010 (fig.17).

En effet, grâce aux progrès scientifiques, la prévention et la prise en charge se sont nettement améliorés.

Après avoir élucidé les aspects physiopathologiques, les recherches thérapeutiques se sont développées ³³. Il a fallu chercher des molécules qui bloquent l'une des nombreuses étapes de la synthèse du cholestérol, faisant intervenir pas moins de 20 enzymes.

C'est l'acide nicotinique qui fut découvert en premier.

Puis, en 1958, le clofibrate a été synthétisé en Angleterre ; suivi dans les années 1960, par des dérivés plus efficaces et plus sûrs donnant naissance à une nouvelle classe médicamenteuse : les fibrates.

Mais c'est au milieu des années 1970 que la recherche concernant les traitements hypolipémiants prend un tournant avec la découverte d'un inhibiteur compétitif de l'HMG-CoA réductase par Akira Endo. Les recherches se sont poursuivies autour d'autres composés entraînant moins d'effets indésirables et c'est à la fin des années 1980 qu'est commercialisée la première statine.

4. Classification et mécanismes

Il existe différentes classes d'hypolipémiants qui permettent de réguler la concentration de cholestérol dans le sang en jouant sur différents paramètres ; que ce soit l'absorption, la synthèse, la réabsorption ou encore l'élimination du cholestérol (*fig. 18*) ^{34,35}.

On dénombre aujourd'hui 5 grands modes d'action disponibles sur le marché pour traiter les dyslipidémies.

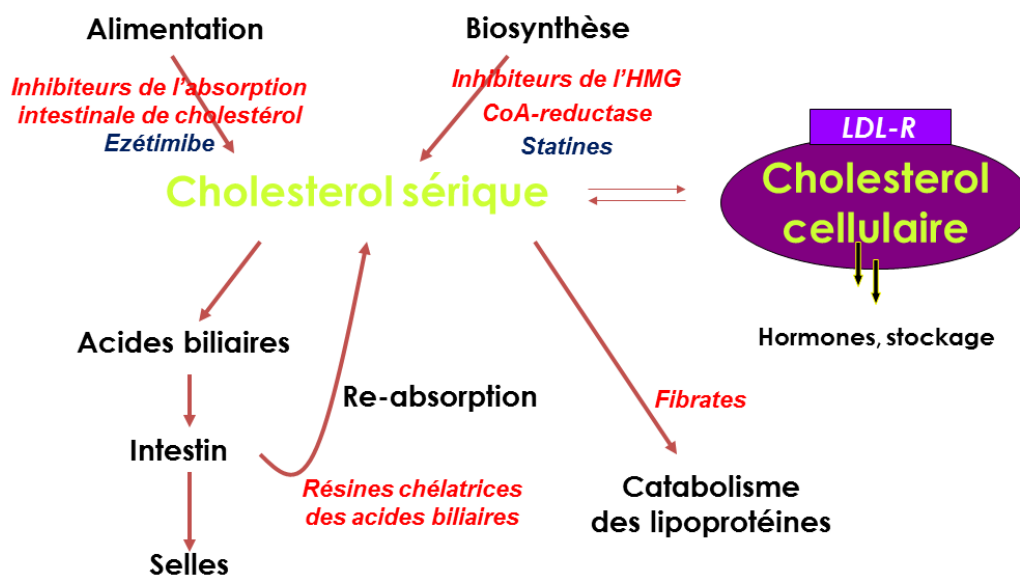


Figure 16 : Action des différents hypolipémiants

a) Cholestyramine

➤ Mécanisme d'action

C'est une résine qui agit en tant qu'agent chélateur et qui piège les acides biliaires. En effet, en temps normal, les acides biliaires sont réabsorbés. En les piégeant, la cholestyramine favorise leur élimination. Ce déficit en acides biliaires au niveau hépatique provoque une nouvelle synthèse d'acides biliaires à partir du cholestérol. Ainsi, il y a diminution du cholestérol hépatique et donc augmentation de l'expression des LDL-récepteurs, ce qui augmente la captation du cholestérol présent dans le sang circulant et donc le taux de cholestérol sanguin diminue.

➤ Indication

Elle est indiquée dans le traitement des hypercholestérolémies isolées en 2^e intention.

➤ Médicaments disponibles sur le marché

La cholestyramine est commercialisée sous le nom de QUESTRAN®.

➤ Conseils d'administration

Elle est à prendre de préférence avant un repas et à distance des autres médicaments. Il faut verser la poudre dans un verre d'eau, laisser reposer quelques minutes et bien mélanger afin d'obtenir une suspension homogène.

➤ Effets indésirables

De part son mécanisme d'action, la cholestyramine présente l'inconvénient d'être très mal tolérée au niveau digestif. Elle provoque des problèmes de constipations, des douleurs et parfois même des stéatorrhées.

➤ Contre-indication

Les chélateurs d'acides biliaires ne peuvent pas être utilisés en cas d'hypertriglycémie sévère ou d'obstruction des voies biliaires.

b) Fibrates

➤ Mécanisme d'action

Ce sont des agonistes de PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor ou Récepteur Activé par les Proliférateurs de Peroxysome de type α).

Par activation de ces récepteurs nucléaires, les fibrates entraînent ³⁶ :

- Une régulation de l'expression des gènes impliqués dans la lipolyse avec notamment diminution de l'apolipoprotéine C-III qui est un inhibiteur de la Lipoprotéine Lipase (LPL) et augmentation de la LPL ; ce qui active la β -oxydation. Ceci entraîne une diminution des VLDL et donc des triglycérides.
- Une hausse de la synthèse des apolipoprotéines A-I et A-II ce qui permet une augmentation du HDL-c, c'est-à-dire du bon cholestérol.

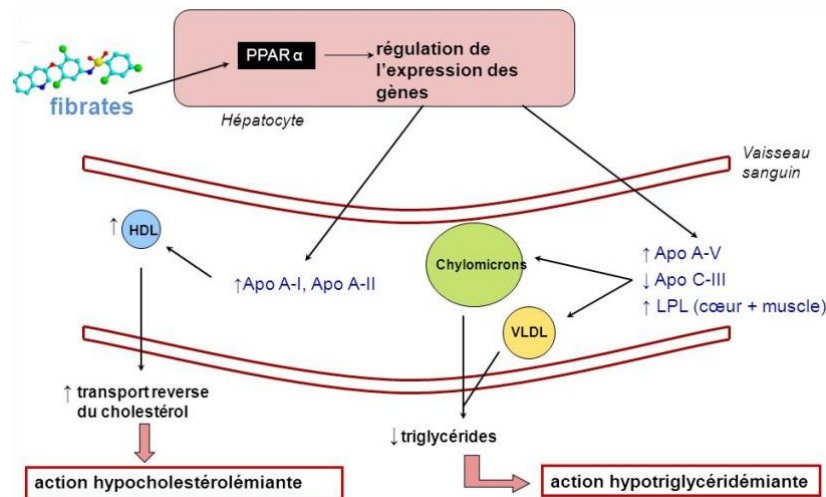


Figure 17 : Mécanisme d'action des Fibrates

➤ Indication

Les fibrates sont plutôt utilisés dans la prise en charge des hypertriglycéridémies et des hyperlipidémies combinées.

➤ Médicaments disponibles sur le marché

- BEFIZAL® = Bézafibrate
- LIPANOR® = Ciprofibrate
- LIPANTHYL®, SECALIP® = Fénofibrate
- LIPUR® = Gemfibrozil

➤ Effets indésirables

Ils présentent une toxicité hépatique, c'est pourquoi il convient de vérifier les transaminases. Il y a également un risque de lithiase biliaire ; de troubles digestifs.

Ils peuvent provoquer des crampes pouvant aller dans les cas graves jusqu'à la rhabdomyolyse. Les CPK sont alors le marqueur d'une souffrance musculaire.

➤ Contre-indication

Les fibrates sont contre indiqués en cas de maladie hépatique et/ou d'insuffisance rénale sévère.

c) Ézétimibe

➤ Mécanisme d'action

L'ézétimibe est un inhibiteur de la protéine NPC1-L1, responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

Pour internaliser le cholestérol, NPC1-L1 interagit avec le complexe protéine adaptatrice 2 (AP2)/clathrine. Mais l'ézétimibe rend impossible cette interaction. Cela empêche l'absorption du cholestérol alimentaire et réduit donc la quantité de cholestérol apporté au foie. Le foie réagit en augmentant l'expression des LDL-R, ce qui entraîne une diminution de la cholestérolémie et du LDL-c.

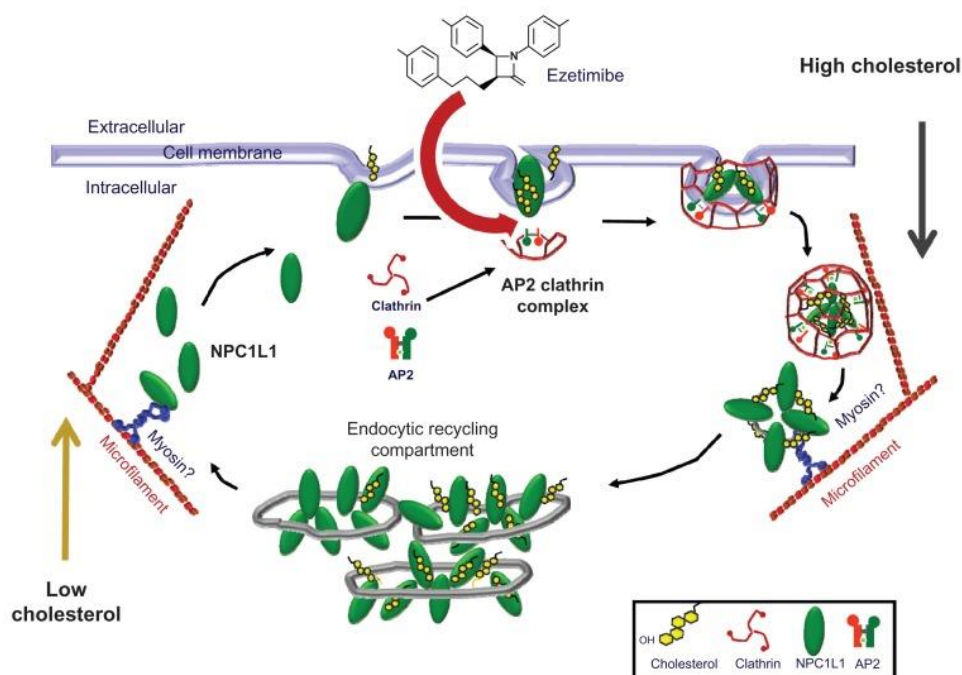


Figure 18 : Mécanisme d'action de l'ézétimibe ³⁷

➤ Indication

L'ézétimibe est indiqué en 2^e intention dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie primaire si le traitement par statine est mal toléré ou en association à une statine si le traitement par statine est insuffisant.

➤ Médicaments disponibles sur le marché

Il est commercialisé sous le nom d'EZETROL®, et est également disponible en générique : ézétimibe.

➤ Conseils d'administration

Il peut être pris simultanément avec une statine ou un fibrate.

➤ Effets indésirables

Il peut engendrer des troubles digestifs, de la diarrhée et accentuer les myalgies et la toxicité hépatique. Prudence donc en cas d'administration concomitante d'ézétimibe et de statine ou fibrate.

d) Statines

➤ Mécanisme d'action

Les statines inhibent l'HMG-CoA réductase, enzyme clé dans la synthèse hépatique du cholestérol. Cela conduit à la baisse de la concentration intracellulaire de cholestérol.

Or, lorsque la concentration en cholestérol membranaire est faible, cela provoque la dissociation du complexe SCAP/SREBP ; et SREBP pénètre dans le noyau, active alors la transcription de gènes en se fixant sur les régions SRE (*Sterol Regulatory Element*) au niveau des gènes cibles (*fig. 21*). Cela aboutit à une augmentation des LDL-récepteurs et donc à une augmentation de la captation du cholestérol. Et ainsi les LDL circulants diminuent.

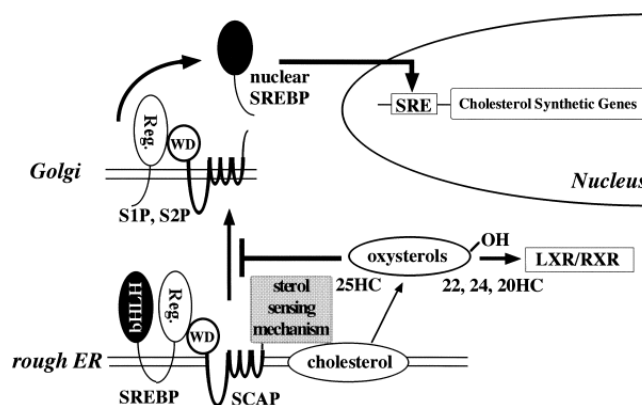


Figure 19 : Régulation de l'expression génique des LDL-Récepteurs ³⁸

➤ Indication

Les statines sont indiquées en 1^{ère} intention dans le traitement des hypercholestérolémies

➤ Médicaments disponibles sur le marché

- TAHOR® = Atorvastatine
- ZOCOR® = Simvastatine
- CRESTOR® = Rosuvastatine
- ELISOR®, VASTEN® = Pravastatine
- LESCOL® = Fluvastatine

➤ Conseils d'administration

La synthèse du cholestérol étant principalement nocturne, il est recommandé de prendre ce médicament le soir.

➤ Effets indésirables

Elles peuvent être responsables de l'apparition de douleurs musculaires, crampes et rhabdomyolyse dans de rares cas. Il faudra alors surveiller les CPK comme pour les fibrates.

Elles peuvent également entraîner une élévation de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée.³⁹

➤ Contre-indication

Les statines sont contre indiquées chez les patients présentant une maladie hépatique ou un taux de transaminases élevé.

Elles sont à proscrire pendant la grossesse et l'allaitement.

De plus, les statines étant métabolisées par le cytochrome P450, les inhibiteurs du CYP risquent donc d'accroître la survenue de crampes et sont par conséquent contre indiqués avec les statines. Il y a entre autres les macrolides, les antifongiques azolés et les anti-rétroviraux. De même pour le jus de pamplemousse qui est un inhibiteur enzymatique.

Les statines ne doivent pas être associées non plus au gemfibrozil.

e) Traitements Combinés

Pour atteindre les objectifs lipidiques, il est parfois nécessaire d'associer plusieurs hypolipémiants. Ainsi, il existe des spécialités disponibles sur le marché qui combinent 2 molécules dans le même comprimé ; ce qui facilite la prise du traitement et améliore l'observance.

➤ Médicaments disponibles sur le marché

- Ézétimibe + Simvastatine : INEGY®
- Ézétimibe + Atorvastatine = LIPTRUZET®
- Ézétimibe + Rosuvastatine = LIPOROSA®, TWICOR®, SUVREZA®

f) Anti-PCSK9

➤ Mécanisme d'action

La proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 ou PCSK-9⁴⁰ est un précurseur protéique majoritairement hépatique qui se fixe aux LDL-Récepteurs, favorisant leur dégradation en facilitant leur transfert vers les lysosomes. Par diminution de la présence des LDL-R à la surface des cellules, la captation du LDL-c diminue et le taux plasmatique de cholestérol augmente.

Or, les anticorps monoclonaux anti-PCSK-9 inhibent cette protéine, empêchant la dégradation des LDL-R. Ainsi, le cholestérol peut s'y fixer et pénétrer dans les cellules. D'où la diminution du LDL-c dans le sang.

Par ailleurs, l'expression du gène de cette protéine PCSK-9 est régulée par le même facteur de transcription que l'expression du gène du LDL-R : SREBP.

Or, comme nous venons de le mentionner, les statines permettent la dissociation du complexe SCAP/SREBP et la pénétration de SREBP dans le noyau. Cela entraîne non seulement la synthèse de LDL-R mais aussi de PCSK-9 qui dégrade ce même récepteur !

Ces 2 actions opposées expliquent l'intérêt de combiner une statine et un inhibiteur de PCSK-9 pour potentialiser l'effet hypocholestérolémiant.

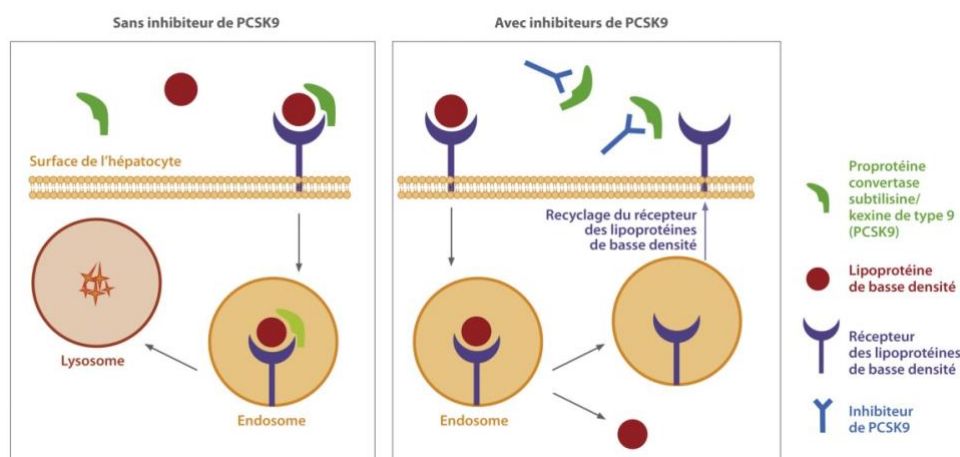


Figure 20 : Mécanisme d'action des anti-PCSK9⁴¹

➤ **Indication**

Ils sont indiqués dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou en cas de maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose nécessitant une diminution supplémentaire du LDL-c, en complément d'un traitement par statine.

➤ **Médicaments disponibles sur le marché**

- REPATHA® = évolocumab
- PRALUENT® = alirocumab

➤ **Conseils d'administration**

Les anti-PCSK9 sont administrés par voie sous-cutanée, à raison d'une ou deux injections par mois en fonction du dosage.

➤ **Effets indésirables**

Ils peuvent causer une réaction au point d'injection : douleur, érythème, ecchymose.

Tout cet arsenal de traitements hypolipémiants permet donc de réduire le cholestérol et donc la morbi-mortalité cardiovasculaire. Mais comment choisir le traitement adapté au patient ?

5. Choix du traitement

La décision de débiter un traitement hypolipémiant s'appuie sur le bilan lipidique du patient et l'évaluation de son risque cardiovasculaire.

En fonction du taux de LDL-c de départ et de l'objectif à atteindre, le choix s'orientera vers un traitement d'intensité modérée ou de haute intensité.

Le tableau suivant résume les prescriptions d'hypolipémiants recommandées par l'ESC depuis 2019 en fonction du pourcentage de réduction de LDL-c envisagé.

Tableau 3 : Choix du traitement hypolipémiant ⁴²

Traitements	Réduction théorique du LDL-c
Statine d'intensité modérée - ROSUVASTATINE 5mg - ATORVASTATINE 10mg - SIMVASTATINE 20mg - 40mg - FLUVASTATINE 80mg	30%
Statine de forte intensité - ROSUVASTATINE 10mg - 20mg - 40mg - ATORVASTATINE 20mg - 40mg - 80mg - SIMVASTATINE 80mg	50%
Statine de forte intensité associée à l'ezetimibe	65%
Inhibiteur PCSK9	60%
Statine de forte intensité associée à un inhibiteur PCSK9	75%
Statine de forte intensité associée à un inhibiteur PCSK9 et à l'ezetimibe	85%

Pour les patients à risque faible ou modéré, il faut commencer par rééquilibrer l'alimentation. Si au bout de 3 mois les objectifs ne sont pas atteints, c'est-à-dire que le patient ne présente pas un taux de cholestérol respectivement $< 1,16$ g/L ou < 1 g/L en fonction de son niveau de risque, alors un traitement sera mis en place.

En 1^{ère} intention, l'ESC recommande de prescrire une statine à la dose la plus élevée tolérée jusqu'à atteindre les objectifs fixés.

En pratique, il vaut mieux débiter par une molécule puissante (atorvastatine ou rosuvastatine) mais à basse dose pour voir si le traitement est bien toléré puisque les effets indésirables sont dose-dépendants. Chaque patient est différent quant à la réponse au traitement, il faudra donc la surveiller. Il conviendra de tenir compte également du pourcentage de réduction de LDL-c à atteindre.

Si le LDL-c cible n'est pas atteint sous statine, dans ce cas l'ezetimibe sera ajouté.

Pour les patients à risque élevé ou très élevé, l'objectif est d'atteindre respectivement un taux de LDL-c < 0,70g/L ou < 0,55 g/L. Pour cela, un traitement sera immédiatement mis en place tout en veillant à rééquilibrer l'alimentation. Un contrôle sera effectué à 3 mois et si l'objectif n'est pas atteint avec une statine puissante à dose maximale tolérée, l'ézétimibe y sera associé.

Enfin, en dernier recours, une nouvelle classe de médicaments est disponible en France depuis juillet 2020 : les inhibiteurs de la protéine PCSK9. Ils peuvent être prescrits si l'objectif lipidique n'est pas atteint ou en cas d'intolérance ou de contre indication aux statines chez les patients souffrants d'hypercholestérolémie familiale ou en prévention secondaire chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (antécédent d'IDM, d'AVC ou d'artériopathie périphérique).

6. Surveillance du traitement

a) Bilan lipidique

L'exploration d'anomalie lipidique (EAL) est effectuée avant de commencer tout traitement hypolipémiant. Elle comprend le dosage du cholestérol total, du LDL-c, du HDL-c et des triglycérides après 12 heures de jeûne.

Puis la réponse au traitement doit être évaluée 2 à 3 mois après la mise en place du traitement par le biais d'un bilan lipidique complet. Cela permet de juger de l'efficacité du traitement.

Si l'objectif n'est pas atteint, un nouveau bilan lipidique est réalisé 2 à 3 mois après l'ajustement du traitement.

Enfin, quand l'objectif lipidique est atteint, le suivi est fait tous les 6 à 12 mois.²⁸

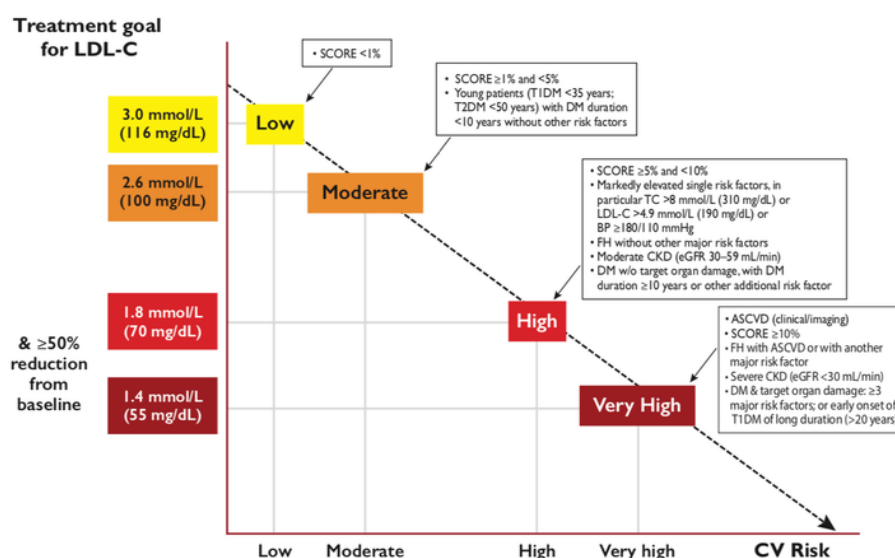


Figure 21 : LDL-c cible en fonction du niveau de risque cardiovasculaire⁴³

En fonction du niveau de risque cardiovasculaire, il faut surveiller que le LDL-c soit inférieur au LDL-c cible fixé par la Société Européenne de Cardiologie.

De plus, l'ESC recommande également de contrôler les autres paramètres de l'exploration lipidique tels que les triglycérides et l'apolipoprotéine B. ²⁸

Tableau 4 : Valeurs cibles du bilan lipidique ⁴⁴

Stratification du risque cardiovasculaire	LDLc	Non-HDL	ApoB	TG
RECIDIVE d'ACCIDENT*	< 0,4 g/L	< 0,85g/L	< 0,65 mg/dL	<i>Absence d'objectif Conseillé < 1,5 g/L</i>
TRES HAUT RISQUE	< 0,55 g/L	< 0,85g/L	< 0,65 mg/dL	
HAUT RISQUE	< 0,7 g/L	< 100 g/L	< 0,85 mg/dL	
RISQUE MODÉRÉE	< 1,0 g/L	< 130 g/L	< 1,0 mg/dL	
RISQUE FAIBLE	< 1,16 g/L	-	-	

b) CPK

Par principe de précaution, il est conseillé de surveiller les CPK en effectuant une prise de sang avant l'initiation du traitement. Cela permet de détecter une éventuelle souffrance musculaire. Si les CPK sont supérieures à 4 fois la normale, il ne faut pas commencer le traitement.

Il n'y a pas de contrôles systématiques durant le traitement. Par contre, il faut vérifier les CPK pour les patients à risque de myopathie : patients âgés, crampes, faiblesse musculaire, interaction médicamenteuse sujette à entraîner une élévation plus importante des CPK.

c) Transaminases

Les enzymes hépatiques ALAT et ASAT doivent être contrôlées avant l'instauration du traitement pour s'assurer qu'il n'y ait pas de contre-indication.

Ensuite, un dosage est réalisé 2 à 3 mois après le début du traitement ou après une augmentation de dosage.

La surveillance n'est pas nécessaire au long cours quand le patient est sous statine (sauf problème particulier) mais elle est recommandée pour les patients sous fibrates. ²⁸

d) Conduite à tenir en cas d'intolérance au traitement de 1^{ère} intention

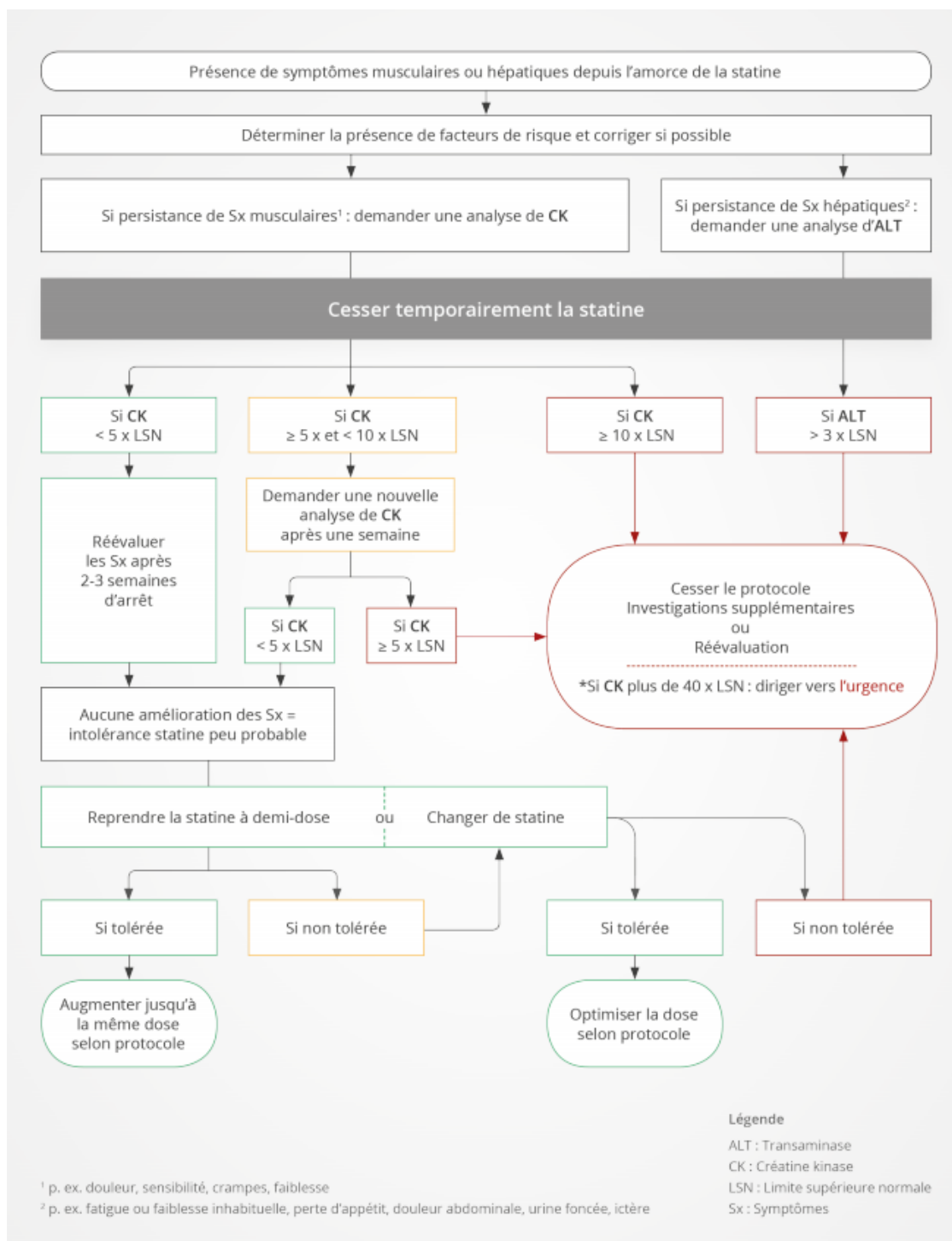


Figure 22 : Arbre décisionnel en cas d'intolérance aux statines ⁴⁵

L'arbre décisionnel ci-dessus (fig. 26) présente la stratégie à adopter en cas d'effets indésirables musculaires ou hépatiques.

En cas d'intolérance au traitement, il est possible de réduire la dose de moitié ou de changer de molécule.

7. Les prescriptions en chiffres

De manière générale, la prise en charge des dyslipidémies est sous optimale en France et dans le monde. Les objectifs lipidiques ne sont pas atteints soit car le patient n'est pas identifié comme étant à risque, soit en raison d'un traitement insuffisant, soit à cause de la non adhésion et donc de la non observance du traitement.

L'étude ESTEBAN réalisée en France entre 2014 et 2016 montre que plus le niveau de risque cardiovasculaire est important, plus la proportion de patients traités par hypolipémiants augmente. En effet, seulement 1,4% des personnes à faible risque cardiovasculaire bénéficient d'un traitement hypolipémiant contre 20,5% des patients à très haut risque. En prévention secondaire, la proportion des patients traités est de 29,7%.⁴⁶ Ces chiffres sont extrêmement bas et trop loin des recommandations de l'ESC.

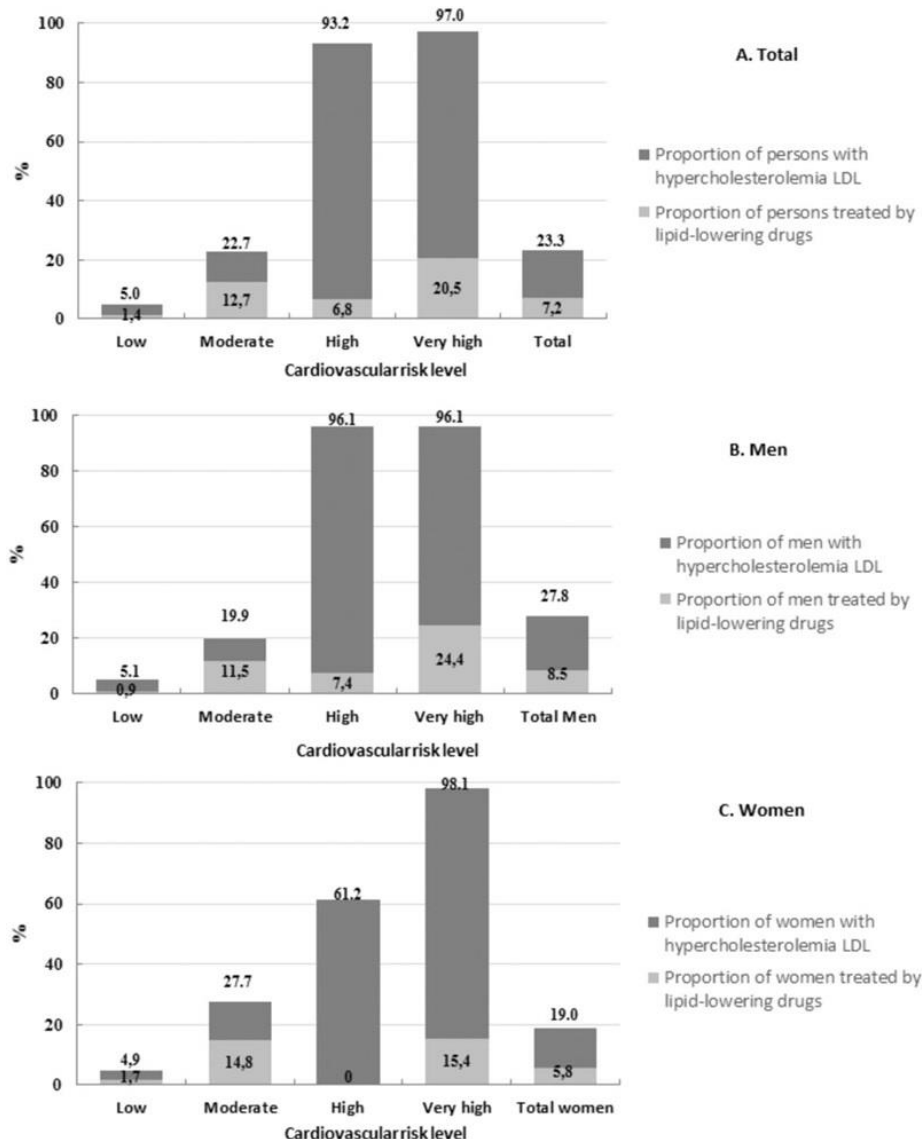


Figure 23 : Prévalence de l'hypercholestérolémie et proportions de patients traités par hypolipémiants ⁴⁶

Concernant les classes thérapeutiques utilisées en prévention primaire ou en prévention secondaire, les statines en monothérapie sont en tête des prescriptions devant les traitements combinés (statine + ézétimibe).

Les molécules majoritairement retrouvées sur ordonnance sont l'atorvastatine et la rosuvastatine avec près de 50% des prescriptions. Elles n'ont pas d'indication en prévention secondaire dans leur AMM mais sont tout de même utilisées car elles restent les statines les plus puissantes. ⁴⁷

Les statines sont donc le traitement hypolipémiant de première ligne pour prévenir les événements cardiovasculaires, ce qui est en adéquation avec les lignes directrices de la Société Européenne de Cardiologie. Mais sur le terrain, les traitements hypolipémiants instaurés sont-ils efficaces et bien adaptés pour permettre d'atteindre le LDL-c cible et donc d'améliorer la prévention cardiovasculaire ?

III. Évaluation de la prise en charge par hypolipémiants

1. Efficacité comparée

a) Avantages et inconvénients

Tableau 5 : Synthèse des médicaments hypolipémiants ⁴⁸

Molécules	Avantages	Inconvénients
Statines	- Études approfondies - Réduction des LDLc, mais aussi effets pléiotropes - Effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires	- Effets indésirables tels que myopathie, légers effets indésirables sur la fonction hépatique - Plusieurs interactions médicamenteuses importantes
Inhibiteurs de l'absorption du cholestérol	- Ajouté au traitement par statine, réduit les niveaux de LDLc - Utile lorsque le traitement par statine n'est pas possible	- Mêmes effets indésirables que les statines, sans les aggraver en association avec les statines
Séquestrants d'acide biliaire	- Réduction du LDLc, lorsqu'il est ajouté aux statines - Peut réduire les taux de glucose chez les patients hyperglycémiques	- Effets indésirables gastro-intestinaux - Peut augmenter les taux de TG - Interactions médicamenteuses
Fibrates	- Diminution substantielle de TG, diminution modérée du LDLc et augmentation du HDLc	- Effets indésirables gastro-intestinaux - Augmentation des taux de créatinine et d'homocystéine
Inhibiteurs PCSK9	- Effet puissant sur les taux de LDLc, réduction du risque cardiovasculaire	- Administration par injections sous-cutanées - Coûts élevés - Indications limitées

b) Impact sur le bilan lipidique

Pour connaître les bénéfices apportés par les hypolipémiants, il faut se baser sur les méta-analyses. En effet, cette méthode scientifique permet de combiner les résultats de diverses études indépendantes sur un sujet donné. L'objectif étant d'obtenir une analyse plus précise en augmentant la puissance statistique.

Comme nous le constatons dans le tableau suivant (*fig. 30*), les méta-analyses montrent que les statines constituent le traitement par voie orale le plus efficace pour diminuer le LDL-c avec une réduction pouvant aller jusqu'à 55%. Viennent ensuite l'ézétimibe et la cholestyramine.

Les fibrates, quant à eux, permettent une meilleure diminution des triglycérides et sont plus à même d'augmenter les taux de HDL-c.²⁶

Tableau 6 : Efficacité comparée des hypolipémiants disponibles sur le marché ²⁶

Classe	Mode d'action	Paramètres d'efficacité		
		LDL-C (%)	HDL-C (%)	Triglycérides (%)
Statines	Inhibition de la HMG-CoA réductase	- (18-55)	+ (5-15)	- (7-30)
Ézétimibe	Inhibition de l'absorption du cholestérol	- (18-20)	+ (1-4)	-8
Séquestrants	Inhibition de la réabsorption des acides biliaires	- (9-28)	+ (0-9)	+ (2-16)
Fibrates	Agoniste PPAR-alpha	- (5-20)	+ (10-20)	- (20-50)
Anti-PCSK9	Inhibition de la PCSK9	- 60	+ 9	- (20-30)

Au sein d'une même classe médicamenteuse, il apparait des différences notoires en ce qui concerne l'efficacité du traitement (*fig. 31*).

Pour les statines, il semblerait que l'atorvastatine et la rosuvastatine soient les molécules qui apportent les meilleurs résultats en matière d'objectifs lipidiques²⁶.

Tableau 7 : Efficacité des différentes statines disponibles sur le marché en France ²⁶

Médicament	Total C (%)	LDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)
Atorvastatine	- (27-39)	- (37-51)	+ (2-6)	- (20-28)
Rosuvastatine	- (33-40)	- (46-55)	+ (8-10)	- (20-26)
Simvastatine	- (20-33)	- (28-46)	+ (5-7)	- (12-18)
Fluvastatine	- (13-19)	- (17-23)	+ (0,9)	- (5-13)
Pravastatine	- (15-22)	- (20-30)	+ (3-6)	- (8-13)

En instaurant un traitement à haute dose de statines, il est possible d'obtenir une baisse du taux sanguin de cholestérol allant jusqu'à 60%. Néanmoins, il n'est pas toujours judicieux d'augmenter le dosage pour augmenter l'efficacité. En effet, pour une dose doublée de statine, on constate une réduction supplémentaire de 6% du taux de cholestérol alors que dans le même temps les effets indésirables sont considérablement augmentés^{26,49}.

C'est pourquoi les associations médicamenteuses ont un réel intérêt, permettant ainsi de réguler la cholestérolémie en utilisant plusieurs stratégies.

Mais outre le fait que ces thérapeutiques tiennent leurs promesses en réduisant les taux de lipides plasmatiques, qu'en est-il des bénéfices apportés sur la survenue d'évènements cardiovasculaires ?

c) Impact sur la survenue d'évènements cardiovasculaires

L'importance des statines en prévention primaire et en prévention secondaire après un syndrome coronarien aigu est reconnue depuis des dizaines d'années grâce aux preuves apportées par une série d'essais randomisés contrôlés (ERC).

Ainsi, l'étude **4S** (Scandinavian Simvastatin Survival Study) est l'une des premières ayant permis d'établir la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire induite par les statines. Au cours de cette étude, les patients avec des antécédents d'angine de poitrine ou d'IDM, recevaient de manière aléatoire soit de la simvastatine soit un placebo. Et les résultats ont montré une diminution des décès liés à des évènements coronariens dans le groupe simvastatine.⁵⁰

Puis, l'étude **WOSCOPS** (West of Scotland Coronary Prevention Study) a été menée sur 5 ans chez des patients en prévention primaire en Écosse, avec un suivi sur 20 ans. Les patients recevaient, toujours de manière aléatoire, soit de la pravastatine 40 mg soit un placebo. Les résultats montrent que la statine a réduit de 27% le risque de maladie coronarienne, de 25% la survenue d'évènements cardiovasculaires et de 28% la mortalité.⁵¹

De même, d'autres essais cliniques tels que **CARE** et **LIPID** sont arrivés à la conclusion que les inhibiteurs compétitifs de l'HMG-CoA réductase préviennent les récides d'évènements cardiovasculaires.^{52,53}

Dans le même temps, des études sur les fibrates et notamment l'étude **FIELD**, ne permettaient pas de conclure à l'efficacité des agonistes PPAR α sur le plan cardiovasculaire. Il n'y avait pas de réduction significative du risque d'évènements coronariens.⁵⁴

Mais toutes ces études étaient entreprises à distance de la survenue d'un accident cardiovasculaire.

L'essai **MIRACL** a alors apporté quelque chose de nouveau. Il a mis en évidence qu'il est bénéfique d'introduire un traitement par statine dès les premiers jours suivants l'évènement coronarien. En effet, l'étude est partie d'un constat simple : les patients qui viennent d'être victimes d'un SCA sont plus à risque de décès précoce ou de récide. Cependant ces patients étaient constamment exclus des essais précédents. MIRACL a donc comparé un traitement d'atorvastatine 80 mg initié de manière précoce (dans les 24 à 96 heures suivant l'hospitalisation) contre placebo. Il en est ressorti que le traitement par atorvastatine réduit les récides d'évènements ischémiques au cours des 4 premiers mois, notamment de SCA symptomatiques nécessitant une ré-hospitalisation.⁵⁵

Plus récemment, des **méta-analyses**, grâce notamment aux collaborations Cochrane et CTT (Cholesterol Treatment Trialists), ont démontré que, sous statine, pour chaque diminution de 1 mmol/L de LDL-c soit environ 0,39 g/L, cela induit une diminution des événements coronariens de 23% et de la mortalité coronarienne de 20% (fig. 32) ; pour chaque année où le traitement continue d'être suivi.^{43,49}

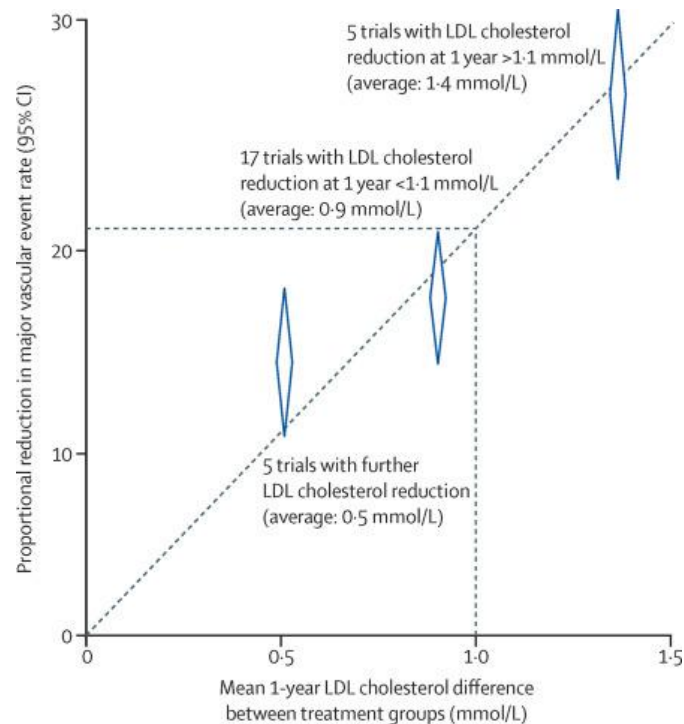


Figure 24 : Évolution du pourcentage de réduction des événements cardiovasculaires majeurs en fonction de la réduction du LDL-c (mmol/L)⁴⁹

En ce qui concerne les traitements combinés, des essais ont également été menés. L'étude multicentrique **IMPROVE-IT** (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) a notamment évalué l'impact de l'ézétimibe dans la prévention secondaire. Connaissant le bénéfice apporté par les statines, la question se pose de savoir s'il y a un réel intérêt d'associer les traitements.

Cet essai clinique a inclus plus de 18 000 patients ayant présentés un SCA récent et a testé le traitement ézétimibe/simvastatine contre placebo/simvastatine. Il en ressort que lorsque l'ézétimibe est ajouté à une statine, il y a une réduction supérieure du taux de LDL-c de l'ordre de 23% en moyenne. Il n'y avait pas de différences notables concernant la mortalité cardiovasculaire entre les 2 groupes ; par contre l'association de ces 2 classes médicamenteuses est tout de même bénéfique puisqu'elle a permis de diminuer le nombre total d'événements coronariens par rapport au groupe pris en charge par une statine en monothérapie.⁵⁶

Alors peut-on réduire davantage la morbi-mortalité cardiovasculaire en intensifiant encore le traitement hypolipémiant ?

C'est ce qu'ont voulu montrer des études réalisées plus récemment sur les anti-PCSK9.

L'essai randomisé **FOURIER** a été mené sur des patients souffrants d'athérosclérose, ayant des antécédents cardiovasculaires et étant déjà traités par une statine. Un groupe a reçu une injection d'évolocumab 140 mg toutes les 2 semaines ou une injection d'évolocumab 420 mg par mois tandis que l'autre groupe bénéficiait d'un traitement placebo. Résultats : les taux de cholestérol ont été abaissés de 59% avec l'évolocumab par rapport au groupe placebo. De plus, les décès cardiovasculaires et les SCA ont diminué de 15% par rapport à la prise en charge sans inhibiteur de PCSK9.⁵⁷

De même, l'essai multicentrique **ODISSEY** a évalué l'alirocumab en prévention secondaire. Les patients étaient déjà sous statine à haute intensité. De manière aléatoire, un groupe recevait une injection d'alirocumab 75 mg tous les 15 jours tandis que l'autre groupe avait un placebo. Bilan : chez les patients ayant bénéficiés du traitement anti-PCSK9, le risque d'évènements cardiovasculaires a diminué par rapport à ceux traités par statine uniquement.⁵⁸

Globalement, cela démontre qu'adopter une stratégie de réduction intense du LDL-cholestérol est bénéfique pour la santé cardiovasculaire.

De plus, cela explique également pourquoi les statines détiennent une place centrale dans la stratégie de prise en charge des patients à risque d'évènements cardiovasculaire. En effet, outre leur capacité à diminuer de manière efficace le LDL-c, les inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase sont les seuls hypolipémiants par voie orale à ce jour qui ont fait leurs preuves, tant dans la prévention de la survenue et des récives d'évènements cardiovasculaires que dans la diminution de la mortalité cardiovasculaire.

Pour terminer, nous allons analyser les résultats d'une petite enquête réalisée à l'officine auprès de patients bénéficiant d'un traitement hypolipémiant visant à réduire leur risque cardiovasculaire.

2. Enquête à l'officine

a) Objectif de l'étude

L'objectif de cette enquête réalisée dans une pharmacie était d'évaluer si les patients traités par des hypolipémiants en prévention primaire et secondaire du risque cardiovasculaire avaient atteint les valeurs cibles de LDL-cholestérol fixées par l'European Society of Cardiology en 2019 ²⁸.

b) Matériels et méthodes

➤ Elaboration du questionnaire

Le questionnaire (annexe 1) comprend des questions relatives au patient lui-même (âge, sexe, poids, taille, antécédents médicaux) ainsi que des questions relatives à son traitement.

➤ Critères d'inclusion et d'exclusion

Cette enquête a été réalisée à la pharmacie Saint Charles de Wattrelos entre le 01/10/2019 et le 17/03/2021.

Les patients ont été informés de l'objectif de cette étude et ont donné leur accord pour y participer.

Le critère d'inclusion correspondait à la prescription d'un traitement par une statine associée ou non à d'autres traitements hypolipémiants chez des patients en situation de prévention primaire ou secondaire du risque cardiovasculaire.

➤ Recueil des données

Le questionnaire a été proposé au comptoir aux patients ayant accepté de participer à l'étude. De plus, il leur a été demandé d'apporter les résultats de leur dernière exploration d'une anomalie lipidique (EAL).

➤ Critères d'évaluation

▪ Critère d'évaluation principal :

Le critère d'évaluation principal de cette enquête consiste à déterminer, en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients placés en prévention primaire et secondaire, si les valeurs cibles de LDL-cholestérol fixées par l'ESC en 2019 ²⁸ sont atteintes.

▪ Critère d'évaluation secondaire :

Il correspond à l'évaluation de l'incidence des facteurs de risque cardiovasculaire dans les deux populations étudiées (hypertension artérielle, tabac, surpoids, obésité, diabète).

➤ Valeurs cibles de LDL-cholestérol retenues dans cette étude

▪ Prévention primaire

La classification en niveau de risque (bas, moyen et haut) en prévention primaire nécessite de disposer du dossier clinique complet des patients et de leur historique médical, ce qui n'était pas le cas dans cette étude.

En conséquence, et afin de se rapprocher des critères de classification de l'ESC 2019²⁸, il a été décidé d'utiliser les critères suivants pour fixer les niveaux de risque :

- **Niveau de risque bas** : absence de diabète → Valeur cible du LDL-cholestérol < 1,20 g/L (1,16 g/L).
- **Niveau de risque modéré** : présence d'un diabète → Valeur cible du LDL-cholestérol < 1,00 g/L.
- **Niveau de risque élevé** : présence d'un diabète et d'une hypertension artérielle → Valeur cible du LDL-cholestérol < 0,70 g/L.

▪ Prévention secondaire

- **Très haut risque cardiovasculaire** → Valeur cible du LDL-cholestérol < 0,55 g/L.

➤ Statistiques

Les moyennes et écart-types ont été calculées et le test t de student a été utilisé (tableur excel). La signification statistique est atteinte quand $p < 0,05$.

c) Résultats

➤ Caractéristiques des populations de patients

1. Caractéristiques anthropologiques et facteurs de risques cardiovasculaires (*Tableau 1*)

1.1 Caractéristiques anthropologiques

Les données de 37 patients ont été collectées dont 15 en prévention primaire (PP) et 22 en prévention secondaire (PS).

Les tailles des populations masculines et féminines sont comparables en prévention primaire (H :53% vs F :47%), alors qu'en prévention secondaire la population masculine est plus nombreuse que la population féminine (H :73% vs F : 27%).

Les moyennes d'âge des deux populations ne sont pas significativement différentes (PP : 65,40 +/- 10,14 ans vs PS : 63,09 +/-10,59 ans).

Les IMC des 2 populations sont comparables (PP : 29,20+/-5,46 vs PS : 28,44+/-3,55, NS)

Tableau 8 : Caractéristiques anthropométriques, biologiques et cliniques des populations étudiées

		Population totale	Prévention primaire	Prévention secondaire	t-test
		n = 37	n = 15	n = 22	Prévention Primaire vs Prévention Secondaire
Homme/Femme	%	65% / 35%	53% / 47%	73% / 27%	
Age	Moyenne	64,03	65,40	63,09	p = 0,51 NS
	Ecart-type	10,33	10,14	10,59	
IMC	Moyenne	28,75	29,20	28,44	p = 0,61 NS
	Ecart-type	4,37	5,46	3,55	
Cholestérol-total	Moyenne	1,74	1,89	1,65	p = 0,13 NS
(g/L)	Ecart-type	0,47	0,57	0,38	
Triglycérides	Moyenne	1,59	1,54	1,63	p = 0,80 NS
(g/L)	Ecart-type	1,07	0,54	1,33	
HDL-cholestérol	Moyenne	0,48	0,50	0,47	p = 0,45 NS
(g/L)	Ecart-type	0,12	0,14	0,10	
LDL-cholestérol	Moyenne	0,95	1,08	0,86	p = 0,11 NS
(g/L)	Ecart-type	0,40	0,48	0,33	
Glycémie	Moyenne	1,15	1,02	1,17	
(g/L)	Ecart-type	0,29	0,15	0,35	
Surpoids (24,9 < IMC < 30)	%	54%	27%	73%	
Obésité (IMC > 29,9)	%	32%	53%	18%	
Surpoids + Obésité	%	86%	80%	91%	
Diabète	%	43%	40%	45%	
HTA	%	70%	67%	73%	
Tabac	%	11%	7%	14%	
Diabète + HTA	%	30%	27%	32%	
LDL-c : Objectifs atteints	%	32%	53%	18%	

1.2 Facteurs de risque cardiovasculaire (Critères d'évaluation secondaires)

Âge : En prévention primaire tous les hommes (8/8, 100%) ont plus de 50 ans et 6 femmes sur 7 (86%) ont plus de 60 ans ; alors qu'en prévention secondaire 7 hommes sur 8 (87%) dépassent 50 ans et 60 ans pour 3 femmes sur 6 (50%).

Tabac : 7% des patients en prévention primaire sont tabagiques et 14% en prévention secondaire.

HTA : L'HTA touche 67% des patients en prévention primaire et 73% en prévention secondaire.

Diabète : 40% des patients en prévention primaire sont diabétiques et 45% en prévention secondaire.

HTA + diabète : Ces 2 facteurs de risque sont associés chez 27% des patients en prévention primaire et 32% de ceux en prévention secondaire.

Surpoids et Obésité : Le surpoids concerne 27% des patients en prévention primaire et 73% en prévention secondaire, alors que l'obésité atteint 53% des patients en prévention primaire et 18% en prévention secondaire. Au total, 80% des patients en prévention primaire et 91% des patients en prévention secondaire sont soit en surpoids, soit obèses.

Bilan lipidique : Le bilan lipidique n'est pas significativement différent entre les deux populations, on notera toutefois que le LDL-cholestérol tend à être plus faible chez les patients en prévention secondaire ($0,86 \pm 0,33$ g/L) qu'en prévention primaire ($1,08 \pm 0,48$ g/L), mais le seuil de signification statistique n'est pas atteint ($p=0,11$).

1.3 Niveaux de risque cardiovasculaire

▪ **Prévention primaire :**

Selon les critères de l'ESC²⁸, le niveau de risque cardiovasculaire est bas chez 8 patients sur 15 (53%), modéré chez 2 patients sur 8 (13%) et haut chez 5 patients sur 15 (33%). (Tableau 2)

▪ **Prévention secondaire :**

Par définition le niveau de risque est très haut chez 100% des patients. (*Tableaux 2 et 3*)

70% des patients présentent une pathologie coronaire (*tableau 3*) et 37% ont été victimes d'un AVC, 10% présentent à la fois une pathologie coronaire et des antécédents d'accidents neuro-vasculaires aigus (*tableau 3*).

Tableau 9 : Niveaux de risque cardiovasculaire des patients en prévention primaire et secondaire

Prévention primaire	Nombre de patients: 15	Nombre total de patients	Nombre de patients ayant atteint l'objectif LDL-cholestérol	% du nombre de patients total	% de patients ayant atteint l'objectif LDL-cholestérol
Risque bas	Objectif LDL-C < 1.16g/L (1,20 g/l)	8	5	53	63
Risque modéré	Objectif LDL-C < 1g/L	2	1	13	50
Haut risque	Objectif LDL-C < 0.7g/L	5	2	33	40
Total		15	8	100	53
Prévention secondaire	Nombre de patients: 22	Nombre total de patients	Nombre de patients ayant atteint l'objectif LDL-cholestérol	% du nombre de patients total	% de patients ayant atteint l'objectif LDL-cholestérol
Très haut risque	Objectif LDL-C < 0,55 g/L	22	4	100	18

Tableau 10 : Pathologies cardiovasculaires des patients en préventions secondaires

Prévention secondaire	Nombre	%
Total	22	100
IDM	7	32
Stent non IDM	5	23
Pontage non IDM	1	5
AVC	6	27
AVC + pontage	1	5
AVC + stent	1	5

➤ Prise en charge du LDL-cholestérol

▪ **Prévention primaire (tableau 4) :**

60% (n=9) des patients (n=15) sont traités par de l'atorvastatine (10mg ou 20 mg) ; 13% (n=2) par de la rosuvastatine (5 et 10 mg) et 7% (n=1) par de la simvastatine (40 mg).

L'association d'une statine à l'ézétimibe (10 mg) concerne 21% des patient (n=3) dont 1 (7%) avec de la rosuvastatine (10 mg), 1 (7%) de la rosuvastatine 10 mg et 1 (7%) de la simvastatine 20 mg.

Tableau 11 : Thérapeutiques hypolipémiantes mises en œuvre chez les patients placés en prévention primaire

Prévention primaire Nombre total de patients: 15		Nombre de patients traités par le médicament	Nombre de patients ayant atteint l'objectif: LDL-cholestérol	% des patients traités par le médicament vs total des patients (n=22)	% objectif LDL-cholestérol atteint vs total des patients traités par le médicament
Atorvasatine	10 mg et 20 mg	9	5	60	56
Rosuvastatine	5 mg et 10 mg	2	2	13	100
Simvastatine	40 mg	1	0	7	0
Atorvastatine + Ezetimibe	40 mg / 10 mg	1	1	7	100
Rosuvastatine + Ezetimibe	10 mg / 10 mg	1	0	7	0
Simvastatine + Ezetimibre	20 mg / 10 mg	1	0	7	0
Atorvasatine	10 mg	6	3	40	50
	20 mg	3	2	20	67
Simvastatine	40 mg	1	0	7	0
Rosuvastatine	5 mg	1	1	7	100
	10 mg	1	1	7	100
Total		15	8	100	53

▪ **Prévention secondaire (tableau 5) :**

45% (n=10) des patients (n=22) sont traités par de l'atorvastatine (20 mg, 40 mg, 80 mg) ; 3 patients (14%) reçoivent la plus haute dose autorisée (80 mg). 1 patient (5%) est traité par la rosuvastatine (10 mg), 4 (18%) par la simvastatine (20 mg), et 1 (5%) par la pravastatine (40 mg).

L'association en bithérapie d'une statine à l'ézétimibe (10 mg) concerne 23% des patients (n=5) dont 2 (9%) avec l'atorvastatine (40 mg et 80 mg), 2 (9%) avec de la rosuvastatine (5 mg et 10 mg) et 1 (5%) avec de la simvastatine 20 mg.

Une seule (5%) trithérapie est prescrite (rosuvastatine + ézetimibe + repatha).

Tableau 12 : Thérapeutiques hypolipémiantes mises en œuvre chez les patients placés en prévention secondaire

Prévention secondaire Nombre total de patients: 22		Nombre de patients traités par le médicament	Nombre de patients ayant atteint l'objectif: LDL-cholestérol	% des patients traités par le médicament vs total des patients (n=22)	% objectif LDL-cholestérol atteint vs total des patients traités par le médicament
Atorvastatine	20 mg, 40 mg, 80 mg	10	1	45	10
Rosuvastatine	10 mg	1	1	5	100
Simvastatine	20 mg	4	1	18	25
Pravastatine	40 mg	1	0	5	0
Atorvastatine + Ezetimibe	(40 mg, 80 mg) / 10 mg	2	1	9	50
Rosuvastatine + Ezetimibe	(5 mg, 10 mg) / 10 mg	2	0	9	0
Simvastatine + Ezetimibe	20 mg / 10 mg	1	0	5	0
Rosuvastatine + Ezetimibe + Repatha	20 mg/10 mg/ 140 mg	1	0	5	0
					0
Atorvastatine	20 mg	5	0	23	0
	40 mg	2	0	9	0
	80 mg	3	1	14	33
Simvastatine	20 mg	4	1	18	25
Rosuvastatine	10 mg	1	1	5	100
Pravastatine	40 mg	1	0	5	0
Arovastatine + Ezetimibe	40 mg /10 mg	1	1	5	100
Atorvastatine + Ezetimibe	80 mg/10 mg	1	0	5	0
Rosuvastatine + Ezetimibe	5 mg/10 mg	1	0	5	0
Rosuvastatine + Ezetimibe	10 mg/10mg	1	0	5	0
Simvastatine 40 mg + Ezetimibe 10 mg	40 mg/10mg	1	0	5	0
Rosuvastatine + Ezetimibe + Repatha	20 mg/10 mg/140 mg	1	0	5	0
Total		22	4	100	18

➤ Objectif thérapeutique : LDL-cholestérol (Critère d'évaluation principal)

▪ Prévention primaire (tableau 4) :

L'ESC ²⁸ a fixé des valeurs cibles de LDL-cholestérol à atteindre en fonction des niveaux de risque cardiovasculaire des patients (bas, modéré, haut). Selon les critères utilisés dans cette étude, 8 patients sur 15, soit 53% des patients ont atteint les valeurs cibles de LDL-cholestérol.

Ces valeurs cibles ont été atteintes chez 5/8 (63%) des patients à risque bas (LDL-cible = 1,16 g/L (1,20 g/L)) ; 1/2 (50%) des patients à risque modéré (LDL-cible < 1,00 g/L) et 2/5 (40%) des patients à haut risque (LDL-cible < 0,70 g/L).

5 patients sur 9 (56%) des patients traités par l'atorvastatine (10 et 20 mg) ont atteint la valeur cible du LDL-cholestérol ainsi que 2 patients sur 2 (100%) traités par la rosuvastatine (5 mg et 10 mg) ; 1 seul des 3 patients traités par une bithérapie statine + ézétimibe a atteint la valeur cible du LDL-cholestérol.

▪ Prévention secondaire (tableau 5) :

Le LDL-cholestérol doit diminuer en dessous de 0,55 g/L selon les critères de l'ESC ²⁸. Dans ces conditions 4 (18%) des 22 patients en prévention secondaire ont atteint cette valeur cible du LDL-cholestérol.

Les patients ayant atteint cet objectif thérapeutique ont été traités par : atorvastatine (80 mg), simvastatine (20 mg), rosuvastatine (10 mg) et atorvastatine (40 mg) + ézétimibe (10mg). On notera que les autres bithérapies ézétimibe (10 mg) + statine ont échoué, ainsi que la trithérapie (rosuvastatine + ézétimibe + repatha).

d) Discussion

L'enquête réalisée à l'officine au cours de ce travail montre que les objectifs lipidiques sont encore trop peu atteints. En effet, sur l'ensemble des patients évalués (prévention primaire et secondaire), seulement 33 % ont atteint les niveaux de LDL-cholestérol cibles fixés par les critères retenus dans cette étude, qui sont identiques aux recommandations de l'ESC 2019 ²⁸ en prévention secondaire et comparables en prévention primaire.

On notera que si 53 % des patients atteignent les seuils cibles de LDL-cholestérol en prévention primaire, seulement 18 % des patients atteignent le seuil cible en prévention secondaire.

Les effectifs des populations étudiées sont trop petits pour qu'il soit possible de généraliser les résultats obtenus, néanmoins ces résultats vont dans le même sens que ceux rapportés par la littérature^{59,60}. Dans l'étude DYSIS II (Dyslipidémie International Study, AK Gitt et al.) comprenant 7865 patients avec un syndrome coronaire chronique, seulement 12,7 % des patients atteignaient l'objectif de LDL-C sous un régime de statine classique. L'ajout d'ézétimibe permettait à 64 % des patients d'atteindre l'objectif de LDL-C, et l'ajout d'inhibiteurs du PCSK9 augmentait la proportion de patients en zone cible à 94 %.

Dans les données du registre prospectif LLT-R (Lipid Lowering Therapy After Cardiac Rehabilitation, F. Noack et al.), la proportion de patients ayant atteint le LDL-C cible après un IDM est de 15.6 % à 3 mois et 15.1 % à 12 mois – avec seulement 23 % de patients traités sous ézétimibe.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour rendre compte du nombre réduit de patients qui atteignent les valeurs cibles de LDL-cholestérol :

- (1) résistance des patients aux hypolipémifiants
- (2) mauvaise observance thérapeutique
- (3) posologies trop faibles et schémas thérapeutiques inadaptés.

Cette étude n'apporte pas d'information sur les deux premières hypothèses, par contre, il est possible d'apporter un commentaire sur la 3^{ème} hypothèse.

L'atorvastatine seule est la statine la plus utilisée en prévention primaire (60% des patients), mais aucun patient n'est traité par les plus fortes posologies autorisées (40 mg et 80 mg) avec pour conséquence que 56% de ces patients atteignent la valeur cible du LDL-cholestérol.

En prévention primaire seulement 2 (17%) des patients sont traités par les plus fortes doses autorisées de statines sur les 12 placés sous ce type de monothérapie et 3 (25%) autres patients sont en bithérapie statine + ézétimibe. Au total 5/15 (33%) patients bénéficient d'une thérapie intensive (doses maximales de statine en monothérapie ou bithérapie), permettant d'atteindre 2 fois (40%) les valeurs cibles de LDL-cholestérol. Ces 40% de succès sont à mettre en rapport au 56% de succès obtenus avec l'atorvastatine à dose réduite (10 mg) et modérée (20 mg).

En prévention secondaire l'atorvastatine est également la statine la plus prescrite en monothérapie (45% des patients) avec 1 seul (10%) des 10 patients traités qui atteint l'objectif thérapeutique, il s'agit d'un seul des 3 patients traités à la dose la plus élevée autorisée (80 mg). Parmi les 5 patients (23%) en bithérapie (statine + ézétimibe), 1 seul (20%) atteint l'objectif thérapeutique. On notera que la seule trithérapie qui ajoute un anti-PCSK9 (Repatha) est également en échec.

Parmi les 10 patients en thérapie intensive (statine en monothérapie à la dose maximale, bithérapie, trithérapie), seulement 2 patients (20%) atteignent l'objectif thérapeutique.

Une thérapie intensive (statine en monothérapie à la dose maximale, bithérapie, trithérapie) a été mise en œuvre chez 33% (5/15) des patients en prévention primaire et 45% (10/22) des patients en prévention secondaire avec 40% (2/5) de succès thérapeutique en prévention primaire et 20% (2/10) en prévention secondaire.

Il apparaît donc que les traitements ne sont pas optimisés chez au moins 60% des patients en prévention primaire et secondaire, et que même chez ceux qui bénéficient d'une thérapie intensive l'objectif thérapeutique n'est pas atteint chez au moins 60% de ces patients.

Cet échec thérapeutique élevé peut dépendre de multiples causes dont l'observance thérapeutique qui n'a pas été évaluée dans cette étude.

On notera que la quasi-totalité de la population dépasse l'âge où le niveau de risque cardiovasculaire augmente rapidement (> 50 ans chez les hommes et > 60 ans chez les femmes). De plus, l'ensemble de la population (prévention primaire + secondaire) présente un nombre élevé de comorbidités puisque 81% de la population totale est en surpoids ou obèse (54% en surpoids et 32% obèses), que 43% des patients sont diabétiques et que 70% sont hypertendus. Cette population présente donc des tableaux cliniques complexes et des troubles métaboliques importants qui seraient intéressants de mettre en relation avec les difficultés rencontrées pour atteindre les valeurs cibles de LDL-cholestérol. On notera que le tabagisme est peu important (11%), ce qui est bénéfique en termes de prévention du risque cardiovasculaire

e) Conclusion

Cette étude montre :

- que les objectifs thérapeutiques de réduction du LDL-cholestérol sont trop rarement atteints en prévention primaire (53%) et secondaire (18%) du risque cardiovasculaire
- qu'il serait possible d'optimiser les thérapeutiques hypolipémiantes chez une majorité des patients (60%)
- que le nombre d'échecs thérapeutiques demeure élevé chez la majorité (60%) des patients dont la thérapeutique est optimisée

Cette étude met également en évidence les difficultés d'atteindre les objectifs thérapeutiques en termes de LDL-cholestérol dans une population où les comorbidités métaboliques sont importantes : incidence du surpoids, de l'obésité, du diabète et de l'hypertension artérielle.

L'effectif de cette étude est beaucoup trop faible pour qu'il soit possible d'en tirer des conclusions généralisables, mais elle reflète probablement la situation de la population qui fréquente la pharmacie où elle a été réalisée.

Conclusion

La prise en charge de l'hypercholestérolémie est primordiale chez les patients à risque d'évènements cardiovasculaires étant donné que le cholestérol joue un rôle clé dans la genèse des plaques athéromateuses, qui sont elles-mêmes à l'origine de nombreux accidents cardiovasculaires.

Mais globalement, la prise en charge de l'hypercholestérolémie est sous optimale en France et dans le monde ⁴⁶ ; soit parce que le patient n'est pas identifié comme étant à risque, soit du fait d'un traitement inadapté soit parce que le patient n'est pas ou peu observant. Optimiser la prise en charge de ces patients à risque est donc essentiel pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Ces dernières années, les études ont montré qu'adopter une stratégie de réduction intense du LDL-c est bénéfique pour le patient. Et c'est en ce sens que les nouvelles recommandations de l'ESC parues en 2019 ont été établies, abaissant ainsi les seuils de LDL-c cible en fonction du niveau de risque cardiovasculaire.

Le rôle du pharmacien d'officine est important afin d'expliquer au patient le bénéfice que va apporter le traitement. En effet, puisqu'il s'agit de prévention afin d'éviter la survenue ou les récurrences d'évènements cardiovasculaires, le bénéfice n'est pas visible pour le patient qui questionne souvent : « Pourquoi dois-je continuer à prendre ce médicament ? Mon taux de cholestérol est pourtant bon sur les dernières prises de sang ». Et si le patient n'en voit pas l'intérêt et n'a pas conscience des risques cardiovasculaires, il risque d'être peu observant.

Optimiser la prise en charge passe donc non seulement par l'amélioration de l'observance mais aussi par un suivi régulier et adapté en fixant clairement les objectifs lipidiques avec le patient ; ce qui est encore trop peu réalisé en pratique. En outre, il ne faut pas hésiter à renforcer le traitement hypolipémiant soit par augmentation de dosage soit en instaurant une bithérapie voire une trithérapie jusqu'à atteindre la dose optimale.

Bibliographie

1. Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Prévention du risque cardiovasculaire : il faut intégrer les facteurs. *Inserm - La science pour la santé* <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/prevention-risque-cardiovasculaire-il-faut-integrer-facteurs>.
3. Qu'est-ce que le risque cardiovasculaire ? <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/risque-cardiovasculaire/definition-facteurs-favorisants>.
4. Stevens, A., Lowe, J. S. & Validire, P. *Histologie humaine*. (1997).
5. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.2.3.&5.html>.
6. FEDECARDIO | Les artères et les veines. <https://www.fedecardio.org>
<https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Le-coeur/les-arteres-et-les-veines> (2016).
7. Puissant, C. *et al.* La fonction endothéliale : rôle, méthodes d'évaluation et limites. *J. Mal. Vasc.* **39**, 47–56 (2014).
8. Furchgott, R. F. & Zawadzki, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* **288**, 373–376 (1980).
9. Monoxyde d'azote. *Pharmacorama*
<https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/monoxyde-azote-no-no-mimetiques/monoxyde-azote/> (2016).
10. Maclouf, J. & Bellucci, S. Thromboxane A2, Prostacycline ou le duel plaquettes-vaisseaux. *médecine/sciences* **2**, 552 (1986).
11. Aitoufella, H., Maury, E., Guidet, B. & Offenstadt, G. L'endothélium : un nouvel organe. *Réanimation* **17**, 126–136 (2008).
12. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. (Elsevier/Saunders, 2015).
13. Gimbrone, M. A. & García-Cardena, G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of

- Atherosclerosis. *Circ. Res.* **118**, 620–636 (2016).
14. Bugnard, I. L. & Ranguel, C. Dysfonction endothéliale et athérosclérose. 7 (2006).
 15. Mh, D. GROUPE D'ETUDE DE LA CLASSIFICATION DES LESIONS D'ATHEROSCLEROSE. 30.
 16. All About LDL and HDL. *Cholesterol* <https://jordanleebiomed7c.wordpress.com/all-about-ldl-and-hdl/> (2015).
 17. Bergheanu, S. C., Bodde, M. C. & Jukema, J. W. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. *Neth. Heart J.* **25**, 231–242 (2017).
 18. Cohen, A. *Cardiologie et pathologie vasculaire*. (Ed. ESTEM, 1997).
 19. Sary H C *et al.* A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* **89**, 2462–2478 (1994).
 20. Sary Herbert C. *et al.* A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation* **92**, 1355–1374 (1995).
 21. Sary, H. C. Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res. Cardiol.* **89 Suppl 1**, 17–32 (1994).
 22. Haute Autorité de Santé. Evaluation_du_niveau_de_risque_cardiovasculaire. HAS.
 23. Castro-Dominguez, Y., Dharmarajan, K. & McNamara, R. L. Predicting death after acute myocardial infarction. *Trends Cardiovasc. Med.* **28**, 102–109 (2018).
 24. OMS | Facteurs de risque. *WHO* https://www.who.int/topics/risk_factors/fr/.
 25. Pedersen, L. R. *et al.* Risk Factors for Myocardial Infarction in Women and Men: A Review of the Current Literature. *Curr. Pharm. Des.* **22**, 3835–3852 (2016).
 26. Kramer, W. Antilipidemic Drug Therapy Today and in the Future. in *Metabolic Control* (ed. Herzig, S.) 373–435 (Springer International Publishing, 2016). doi:10.1007/164_2015_15.
 27. Netgen. Scores de risque cardiovasculaire : pourquoi, comment et quand les utiliser ? *Revue Médicale Suisse* <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-264/Scores-de-risque->

cardiovasculaire-pourquoi-comment-et-quand-les-utiliser.

28. Mach, F. *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* **41**, 111–188 (2020).
29. Zárate, A., Manuel-Apolinar, L., Basurto, L., De la Chesnaye, E. & Saldívar, I. Cholesterol y aterosclerosis. Consideraciones históricas y tratamiento. *Arch. Cardiol. México* **86**, 163–169 (2016).
30. Luo, J., Yang, H. & Song, B.-L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **21**, 225–245 (2020).
31. Alphonse, P. A. S. & Jones, P. J. H. Revisiting Human Cholesterol Synthesis and Absorption: The Reciprocity Paradigm and its Key Regulators. *Lipids* **51**, 519–536 (2016).
32. Gromo, G., Mann, J. & Fitzgerald, J. D. Cardiovascular Drug Discovery: A Perspective from a Research-Based Pharmaceutical Company. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **4**, (2014).
33. ENDO, A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* **86**, 484–493 (2010).
34. Les médicaments contre l'excès de cholestérol. *VIDAL* <https://www.vidal.fr/>.
35. Chhetry, M. & Jialal, I. Lipid Lowering Drug Therapy. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2020).
36. Fredenrich, A. & Bayer, P. Fibrates et statines : faits et perspectives - Fibrates. **5** (2002).
37. Phan, B. A. P., Dayspring, T. D. & Toth, P. P. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc. Health Risk Manag.* **8**, 415–427 (2012).
38. Shimano, H. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): transcriptional regulators of lipid synthetic genes. *Prog. Lipid Res.* **40**, 439–452 (2001).
39. Karr, S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am. J. Manag. Care* **23**, S139–S148 (2017).
40. Descamps, O. S. LES INHIBITEURS DE PCSK9 : UNE NOUVELLE CLASSE D'HYPOLIPÉMIANTS. **8**.
41. Coudert, P. & Daulhac-Terrail, L. Les nouveaux hypocholestérolémiants. *Actual. Pharm.* **59**, 50–

52 (2020).

42. Hypolipémiants : comment prescrire ? <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Comment-prescrire-traitement-hypolipemiant>.
43. Recommandations ESC 2019 : Dyslipidémies. <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Recommandations-ESC-2019-Dyslipidemies>.
44. Quels objectifs pour les hypolipémiants ? <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Objectifs-bilan-lipidique>.
45. INESSS.
46. Blacher, J. *et al.* Prevalence and management of hypercholesterolemia in France, the Esteban observational study. *Medicine (Baltimore)* **99**, e23445 (2020).
47. Georges, J.-L., Mignot, H. A. & Chesnay, L. Hypolipémiants en prévention secondaire après SCA : ne confondons pas ce qui. 4.
48. Crismaru, I. *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol lowering treatment: the current approach. *Lipids Health Dis.* **19**, 85 (2020).
49. Collins, R. *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet* **388**, 2532–2561 (2016).
50. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* **344**, 1383–1389 (1994).
51. Vallejo-Vaz Antonio J. *et al.* Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Men With Primary Elevations of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels of 190 mg/dL or Above. *Circulation* **136**, 1878–1891 (2017).
52. Sacks, F. M. *et al.* The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N. Engl. J. Med.* **335**, 1001–1009 (1996).
53. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *N. Engl. J. Med.* **339**, 1349–1357 (1998).
54. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2

diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *The Lancet* **366**, 1849–1861 (2005).

55. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes: The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial | Acute Coronary Syndromes | JAMA | JAMA Network. <https://jamanetwork-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/journals/jama/fullarticle/193709>.
56. Cannon, C. P. *et al.* Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1410489> (2015) doi:10.1056/NEJMoa1410489.
57. Sabatine, M. S. *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. <http://dx.doi.org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/10.1056/NEJMoa1615664> <https://www-nejm-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1056/NEJMoa1615664> (2017) doi:10.1056/NEJMoa1615664.
58. Schwartz, G. G. *et al.* Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N. Engl. J. Med.* (2018) doi:10.1056/NEJMoa1801174.
59. Traitement anti-lipidique et objectifs LDL-C : quel bilan dressé par l'ESC 2020 ? <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Traitement-anti-lipidique-et-objectifs-LDL-C-quel-bilan-dresse-par-l-ESC-2020>.
60. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Target Attainment in Patients Surviving an Acute Coronary Syndrome in Thailand: Results From the Dyslipidaemia International Study (DYSIS) II - ScienceDirect. <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S144395061930294X?via%3Dihub>.

ANNEXES

Questionnaire destiné aux patients sous STATINES

Dans le cadre de ma thèse de docteur en pharmacie, je réalise une enquête afin d'évaluer les traitements hypolipémiants en particulier suite à la survenue d'événements cardiovasculaires. Merci de prendre quelques minutes pour répondre à ce questionnaire.

Sexe : ☐ H ☐ F

Poids :

Age :

Taille :

1) Êtes vous fumeur ?

☐ Oui

☐ Non

2) Avez vous déjà fait un infarctus du myocarde (IDM) ?

☐ Oui

☐ Non

3) Avez vous déjà fait un accident vasculaire cérébral (AVC) ?

☐ Oui

☐ Non

4) Avez vous d'autres antécédents cardiovasculaires ?

☐ Oui

☐ Non

5) Si oui précisez :

6) Avez vous des stents ?

☐ Oui

☐ Non

7) Êtes vous diabétique ?

☐ Oui

☐ Non

8) Avez vous d'autres pathologies ?

☐ Oui

☐ Non

9) Si oui précisez : (reins, thyroïde ...)

10) Quel traitement pour le cholestérol prenez vous et à quel dosage ?

- | | |
|--|--|
| ☐ Atorvastatine | ☐ Inegy (Simvastatine + Ezetimibe) |
| ☐ Fluvastatine | ☐ Liptruzet (Atorvastatine + Ezetimibe) |
| ☐ Pravastatine | ☐ Liporosa (Rosuvastatine + Ezetimibe) |
| ☐ Rosuvastatine | ☐ Caduet (Atorvastatine + Amlodipine) |
| ☐ Simvastatine | |

Dosage : mg

11) A quel moment de la journée prenez vous ce médicament ?

12) Avez vous d'autres traitements pour les lipides (graisses) ?

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| ☐ Oui | ☐ Non |
|------------------------------|------------------------------|

13) Si oui le(s)quel(s) ?

14) Avez vous des traitements pour la tension ?

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| ☐ Oui | ☐ Non |
|------------------------------|------------------------------|

15) Si oui le(s)quel(s) ?

16) Surveillez vous votre alimentation ?

17) Quelques valeurs : *(pour la plupart, elles sont indiquées sur votre prise de sang)*

Tension : mmHg

Glycémie : g/L

Cholestérol total : g/L

HDL cholestérol : g/L

LDL cholestérol : g/L

Triglycérides : g/L

Tour de taille : cm

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ABELHAD SABRINA INE : C9 04 01 68 74 K

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 18 11 20 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

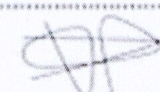
Nom : DURIEZ

Prénom : PATRICK

☐ Favorable ☒ **Favorable**

Motif de l'avis défavorable :

Date : 10/10/2021

Signature: 

Avis du président du jury

Nom : DINE

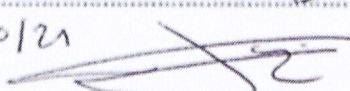
Prénom : Thierry

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 10/10/21

Signature: 

Décision du Doyen

☒ Favorable

☐ Défavorable

Le 19/10/21

Le Doyen

B. DECAUDIN



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être régies comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : ABELHAD
Prénom : Sabrina

Titre de la thèse : Prise en charge par hypolipémiants des patients à risque d'évènements cardiovasculaires

Mots-clés : hypolipémiants, statines, risque cardiovasculaire, athérosclérose, facteurs de risque cardiovasculaire, hypercholestérolémie, bilan lipidique, LDL-cholestérol, objectif lipidique, optimisation du traitement

Résumé :

Les maladies cardiovasculaires demeurent la 1^{ère} cause de mortalité au monde et la 2^e cause de mortalité en France et ce malgré les progrès dans la prise en charge. Chaque année on dénombre dans le pays 400 000 évènements cardiovasculaires, principalement des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux, dont un tiers mène au décès du patient. L'un des facteurs de risque majeurs est l'excès de cholestérol, qui est à l'origine de la formation de plaques d'athérome qui obstruent les artères. Améliorer la prise en charge de l'hypercholestérolémie est donc primordial pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire. En ce sens, la Société Européenne de Cardiologie (ESC) a établi en 2019 de nouvelles recommandations, revoyant ainsi les valeurs cibles de LDL-cholestérol à atteindre en fonction du niveau de risque cardiovasculaire. Mais en pratique l'objectif lipidique est-il atteint ? Peut-on encore améliorer la prise en charge pour diminuer la mortalité cardiovasculaire ? C'est ce sur quoi nous nous penchons dans cette thèse.

Membres du jury :

Président : Professeur DINE Thierry, Praticien Hospitalier, Groupe hospitalier Loos Haubourdin, Professeur de pharmacie clinique, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Professeur DURIEZ Patrick, Professeur de physiologie, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : LEROY Nicolas, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire, Pharmacie Saint Charles Wattrelos