

COMMENT OPTIMALISER LE TRAITEMENT HYPOLIPIDÉMIANT : ne pas oublier la problématique du défaut d'observance

R.P. RADERMECKER (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : Le traitement des dyslipidémies, notamment par les statines, s'intègre dans une prise en charge globale de prévention cardiovasculaire. Traiter un facteur de risque, par définition asymptomatique, imposant une contrainte immédiate pour un bénéfice tardif éventuel, expose à un manque d'observance thérapeutique de la part de la personne concernée. A côté de l'inertie du médecin à instaurer et à ajuster le traitement chez le sujet à risque, ce manque d'observance du patient est un des éléments importants à prendre en compte dans la non-obtention ou le non-maintien des objectifs thérapeutiques et représente un problème pharmacoéconomique important. Le présent article envisage, d'abord, les principales raisons contribuant au manque d'observance du patient vis-à-vis du traitement hypolipidémiant, puis décrit quelques approches pour améliorer l'adhésion au traitement dans le but de mieux prévenir les maladies cardiovasculaires.

MOTS-CLÉS : *Dyslipidémie - Hypolipidémiant - Observance thérapeutique - Statine*

HOW TO OPTIMIZE LIPID-LOWERING THERAPY : DO NOT FORGET PATIENT'S NON-COMPLIANCE

SUMMARY : The pharmacological treatment of dyslipidaemia, essentially by statins, should take place in a global strategy of prevention of cardiovascular diseases. Treating a risk factor, asymptomatic by definition, which imposes an early constraint for a potential late benefit, exposes to patient's noncompliance. Besides physician's clinical inertia to initiate and adjust the lipid-lowering therapy in at risk patients, such lack of patient's compliance is one of the key elements that may explain the failure to reach or maintain therapeutic targets, and represents a major pharmacoэкономical concern. This article analyses first the main reasons explaining the poor compliance to lipid-lowering therapy and, then, describes some approaches to improve patient's adherence to medications in order to better prevent cardiovascular diseases.

KEYWORDS : *Compliance - Dyslipidaemia - Lipid-lowering therapy - Statin*

INTRODUCTION

Lorsque l'on se pose, en guise de titre, la question de savoir comment optimiser un traitement, c'est que l'on considère, par définition, que celui-ci n'est pas optimal. Puisqu'il s'agit du traitement hypolipidémiant, on est en droit de se poser, comme question corollaire, les raisons de cet échec relatif. Le premier constat est que, même avec les moyens thérapeutiques actuels et en postulant que ces derniers soient correctement utilisés, il existe, dans le domaine des dyslipidémies, un risque résiduel de morbi-mortalité cardiovasculaire important. Pour limiter ce risque résiduel, nous devrions aborder les thérapeutiques futures, les indications plus étendues des traitements disponibles (par exemple, recours à des associations médicamenteuses) et les moyens tentant de limiter le risque résiduel bien au-delà du bilan lipidique *sensu stricto* (1). Ceci ne fait pas partie du sujet du présent article puisque ce dernier s'intègre dans un numéro spécial ayant trait à l'inertie (2) et l'observance (3) thérapeutiques.

L'inertie médicale (2) pose un problème dans la gestion des dyslipidémies et l'obtention des valeurs cibles pour ce qui concerne les taux de cholestérol total et LDL, alors que l'on dispose avec les statines, de molécules potentiellement très efficaces (1). Une étude américaine a montré qu'un programme éducatif assez simple auprès des praticiens était capable de réduire l'inertie médicale dans la prise en charge des dyslipidémies (4). Avant l'intervention, 49% des patients étaient bien contrôlés, mais seulement 16% des patients qui n'étaient pas à l'objectif avaient vu leur dose de simvastatine augmentée par le médecin. Après l'intervention, 62% des patients étaient à l'objectif et significativement davantage de patients ont bénéficié d'un ajustement posologique, si nécessaire. Par ailleurs, la comparaison des résultats obtenus dans les trois enquêtes successives réalisées dans 8 pays européens chez des patients coronariens a montré que la proportion de sujets gardant un taux de cholestérol total supérieur à 180 mg/dl a diminué de 94,5% dans Euroaspire I à 76,7% dans Euroaspire II et à 46,2% dans Euroaspire III ($p < 0,0001$). Cette amélioration a pu être obtenue grâce à une utilisation plus systématique de statines, à une meilleure titration posologique en cas de cible non atteinte et au recours à des statines plus puissantes (ou de combinaisons médicamenteuses) le cas échéant (5).

(1) Chef de clinique (2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

L'observance thérapeutique est, à elle seule, un phénomène complexe (3). Elle varie, selon les études, entre 13-93%. Son estimation dans tout essai clinique et en pratique quotidienne est donc indispensable. La réussite d'un traitement nécessite la mise en place d'une stratégie comportant, comme une chaîne, plusieurs maillons. De plus, toute une série de facteurs, inhérents tant au patient qu'au médecin, peuvent influencer négativement ou positivement l'observance (3). Dans le cas des dyslipidémies, il a été montré que l'observance thérapeutique vis-à-vis des médicaments hypolipidémiants, en particulier des statines, était capable d'influer directement sur le pronostic cardiovasculaire (6). Par ailleurs, ne pas atteindre ou rester aux objectifs thérapeutiques par manque d'observance (sans doute plus encore que par inertie médicale) grève fortement le budget de la sécurité sociale puisque les dépenses en médicaments ne sont pas compensées par la rentabilité thérapeutique escomptée (7).

Dans cet article nous analyserons, à la lumière des données actuellement disponibles dans la littérature, le constat alarmant et les raisons qui sous-tendent ce manque d'observance thérapeutique dans le domaine des dyslipidémies. Ensuite, nous tenterons d'élaborer des pistes pour remédier à ce problème ou du moins le limiter tant que faire se peut. Mais, avant toute chose, il convient de se poser les questions de savoir ce qu'est l'observance thérapeutique et pourquoi il faut tenter de l'améliorer dans le domaine du traitement des dyslipidémies.

LA PROBLÉMATIQUE PARTICULIÈRE DES DYSLIPIDÉMIES

Les dyslipidémies sont caractérisées par des taux perturbés des lipides sanguins. Selon le type de lipides, il existe différentes formes de dyslipidémies. Les deux les plus communes concernent l'hypercholestérolémie avec LDL accru et la dyslipidémie dite athérogène combinant hypertriglycéridémie et cholestérol HDL abaissé (1). Ces dyslipidémies font partie des facteurs de risque générant l'athérothrombose, *primum movens* des maladies coronariennes et cérébrovasculaires, représentant toujours la première cause de mortalité dans le monde (8). Elles constituent un facteur de risque cardiovasculaire dit modifiable par une ou des interventions thérapeutiques allant des mesures hygiéno-diététiques à la prise d'un ou de plusieurs traitements pharmacologiques. Les données de la littérature sont évidentes quant à la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire lors de l'utilisation

d'agents hypolipidémiants à bon escient chez des patients à risque cardiovasculaire et, tout particulièrement, dans les situations visant à réduire le taux de cholestérol LDL par l'utilisation de statines. Nombreuses sont les études montrant un effet positif de réduction de mortalité cardiovasculaire tant en prévention secondaire qu'en prévention primaire. Ces données ont amené les sociétés savantes à établir des objectifs, en particulier de taux de LDL, à atteindre en fonction du risque cardiovasculaire ou de pathologies associées (comme le diabète par exemple) (9). Dans bien des cas, cependant, la dyslipidémie n'est qu'une composante d'une problématique bien plus complexe et qui impose une prise en charge globale (9, 10).

Nous nous trouvons donc chez ce type de patient, non face à une maladie, mais face à un risque cardiovasculaire dont le pendant dyslipidémique n'est objectivable que par la réalisation d'une analyse biologique sanguine. Qui plus est, les dyslipidémies sont asymptomatiques. Le médecin devra, dès lors, proposer une pharmacopée, elle non dénuée de potentiels effets secondaires, chez des patients sans plainte et dans le seul but de prévenir des événements dans les années à venir. Le seul renforcement positif que pourra obtenir le patient, de manière concrète, sera donc la «simple» amélioration de son profil biologique. On comprend, dès lors, d'emblée que traiter au long cours un facteur de risque asymptomatique par la prise d'un traitement médicamenteux sera un véritable défi en terme d'observance thérapeutique (11).

COMMENT DÉFINIR L'OBSEURANCE ET POURQUOI FAUT-IL L'AMÉLIORER DANS LE DOMAINE DES DYSLIPIDÉMIES ?

L'observance thérapeutique peut être définie comme la capacité d'une personne à prendre un traitement selon une prescription donnée (3). Plusieurs composantes (cognitive, émotionnelle, comportementale et sociale) concourent à l'observance et, surtout, à son maintien dans le temps lorsqu'il s'agit d'un traitement chronique de prévention comme dans le cas des dyslipidémies. La mauvaise observance du traitement hypolipidémiant est donc un problème majeur de santé publique avant d'être un problème de perte de profit pour l'industrie pharmaceutique. Bien au-delà des débats concernant les définitions de l'observance, de la «compliance» ou de l'«adhérence» (3), nous nous contenterons d'accepter que l'observance thérapeutique soit le degré avec lequel le patient suit les prescriptions médicales concernant le régime alimentaire prescrit,

la pratique d'une activité physique ou la prise de médicaments. L'observance est donc un comportement, c'est-à-dire l'acte de suivre le traitement prescrit. Il s'agit de la partie visible, objectivable et mesurable de cette pratique de soin.

Comme nous l'avons évoqué dans le chapitre précédent, traiter les dyslipidémies permet d'éviter des événements cardiovasculaires potentiellement mortels (1). Ce simple raisonnement devrait à lui seul de justifier ces traitements. Mais, si la santé n'a pas de prix, elle a malheureusement un coût, et il conviendra de suivre les recommandations thérapeutiques basées sur les preuves pour instaurer un tel type de traitement. De plus, dans notre pays, les agents hypolipidémiants sont soumis à des conditions de remboursement strictes, bien qu'elles aient été quelque peu assouplies au cours des dernières années. En effet, même si les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans nos pays et même si la prise en charge de celles-ci représente un coût non négligeable, il n'en demeure pas moins qu'il faille cibler le type de patient à traiter pour que le rendement de l'intervention soit optimal (9). Une fois ce préambule accepté, il convient de tout faire pour traiter correctement les patients sélectionnés dans le but d'atteindre les objectifs fixés et c'est ici que la problématique de l'observance thérapeutique devient primordiale.

CONSTAT ET RAISONS D'UN MANQUE D'OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE DANS LE DOMAINE DES DYSLIPIDÉMIES

En 2008, un rapport du Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU) a souligné trois points essentiels (12) :

- Beaucoup d'études montrent que les patients souffrant d'affections chroniques, dont ceux atteints de dyslipidémies, ne réussissent en général pas à adhérer à leur thérapie. Très souvent les professionnels de la santé surestiment l'adhésion au traitement de leurs patients.
- Comme l'a souligné l'Organisation Mondiale de la Santé, «l'amélioration de l'efficacité d'interventions visant l'adhésion au traitement pourrait avoir un impact beaucoup plus grand sur la santé publique que n'importe quelle amélioration de traitements médicaux spécifiques».
- Lors d'affections chroniques demandant une prise de médicament continue, on constate souvent, déjà après 6 mois, une diminution significative de l'adhésion au traitement, en particulier lors de maladies ou d'affections asymptomatiques, comme les dyslipidémies.

Si l'on se réfère aux statines, inhibiteur de la synthèse du cholestérol et première classe médicamenteuse hypolipidémiante, tant en ce qui concerne les évidences scientifiques (1) que les prescriptions, la Belgique dépense annuellement plus de 250 millions d'Euros; or, on sait que le manque d'observance augmente la pression sur le système des soins de santé (gaspillage), dans une période où la demande de moyens s'avère de plus en plus importante (7). Benner et ses collaborateurs avaient étudié rétrospectivement une importante cohorte de plus de 30.000 patients de plus de 65 ans (13). Cette étude visait à obtenir le profil des patients et à cerner d'éventuels facteurs prédictifs d'observance à la prise de statines au long cours. Comme dans la plupart des études d'observance, un des paramètres étudiés est le «Proportion of Day Covered» (PDC). Les résultats ont montré que les PDC moyens étaient de 79%, 56% et 42%, respectivement dans le premier trimestre, le deuxième trimestre et après 120 mois. Ils ont, par ailleurs, constaté que la plus grosse diminution d'observance survient durant les 6 premiers mois. Une autre équipe a voulu étudier le profil des patients adhérents au traitement hypolipidémiant sur une cohorte anglaise de plus de 22.000 patients. Les résultats ont montré que l'observance au traitement hypolipidémiant était meilleure après l'initiation ou le remplacement de celui-ci lorsqu'on utilise une statine par rapport aux autres agents pharmacologiques. En outre, le fait d'avoir des comorbidités cardiovasculaires permettait d'observer une meilleure observance chez ces patients. Ces résultats soulignent, donc, l'importance des patients à cibler et du type d'agent pharmacologique à choisir pour espérer une bonne observance au traitement prescrit (14). En 2006, a été publié un article interpellant. Une équipe voulant clarifier les déterminants d'une bonne observance du traitement en post-infarctus a étudié, chez plus de 1.500 patients, l'adhésion au traitement (aspirine, bétabloquant et statine) à 1 mois après leur sortie de l'hôpital et la mortalité à un an. Il est apparu, que 33,7% des patients n'avaient pas continué leur traitement après un mois et, que 12,1% des patients avaient arrêté leurs 3 traitements avec le fait, comme corollaire, que le taux de mortalité à un an était le plus important dans ce groupe. Ceci nous amène au constat que même chez des patients à haut risque, semblant être un déterminant de bonne observance thérapeutique, il reste un nombre important de non observants au traitement prescrit (15). Si l'on se réfère à la prise de statine à long terme, une équipe a mis en évidence que l'adhésion au traitement chutait drastiquement

au fil du temps puisque seulement 59, 40, 34 et 21% des patients étaient adhérents, respectivement, 3, 6, 9 et 12 mois après l'instauration de leur traitement (16). Néanmoins, un facteur prédictif de meilleure observance était l'amélioration du bilan lipidique dans les 3 premiers mois. Ce constat alarmant d'une médiocre observance au traitement hypolipidémiant a été confirmé dans de nombreuses études et, notamment, dans une récente revue de la littérature dans laquelle la non observance aux statines est constatée, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire (17). Ce manque d'observance exerce un effet péjoratif sur le devenir en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire de ces patients (6). Comme déjà dit (7), il peut aussi influencer négativement le rendement pharmaco-économique du traitement par statine (18).

Mais bien au-delà de cet état des lieux, il convient de bien cibler les raisons d'un manque d'observance dans le but d'y remédier. Les raisons, ou plutôt les causes, d'une non observance du traitement hypolipidémiant sont complexes, car faisant appel à de nombreux facteurs liés tant au patient qu'au soignant et au médicament et impliquant des dimensions psychologiques et sociétales non négligeables.

Parmi ces raisons, citons :

- La problématique propre à la dyslipidémie qui, comme déjà dit, est un facteur de risque asymptomatique et non une maladie. Dès lors, il n'y a pas d'amélioration de la qualité de vie directement liée à la prise de l'agent hypolipidémiant. De plus, la prise d'un médicament visant à réduire un facteur de risque tente d'éviter un événement particulier et le patient se trouve donc dans une situation dans laquelle, tant qu'il n'a pas eu l'événement, il se sent *a priori* dans le camp des vainqueurs, qu'il prenne ou non son agent hypolipidémiant.
- L'absence de renforcement positif liée à la prise du médicament puisque la seule amélioration à relativement court terme est l'observation d'une amélioration du bilan lipidique, phénomène qui est relativement abstrait pour le patient.
- Le fait que le patient puisse voir apparaître des manifestations indésirables liées à la prise du médicament (les myalgies liées à la prise de statine, par exemple) alors qu'il n'avait aucune plainte auparavant ou bien qu'il manifeste une crainte (légitime) quand il lit la notice du médicament et la longue liste d'effets secondaires potentiels.
- Le fait que le patient ayant une dyslipidémie présente souvent d'autres facteurs de risque

cardiovasculaire à traiter et que, dans ce cas, la prise médicamenteuse est majorée en termes de nombre total de comprimés et de prises multiples réparties sur le nycthémère.

- La médiatisation à outrance d'effets secondaires rares, mais mortels, si les molécules hypolipidémiantes ne sont pas utilisées correctement et prescrites sans suivi biologique. L'exemple de rhabdomolyses mortelles est évocateur de cette médiatisation délétère pour le grand public.
- Le fait que perturbation du bilan lipidique rime souvent, dans l'esprit des patients, avec alimentation inadéquate. Ce concept, même s'il peut s'avérer partiellement vrai compte tenu d'une partie du cholestérol absorbé via l'alimentation, ouvre la porte à des dérives thérapeutiques dans lesquelles s'engouffrent certains patients comme on peut le voir dans la prise en charge de l'obésité. Tout traitement se targant de pouvoir réduire le taux de cholestérol est séduisant pour les patients alors que, bien souvent, il n'a apporté aucune preuve scientifique d'efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité.
- Le fait que le traitement doit s'intégrer dans une vie routinière plus ou moins complexe, variable d'un sujet à l'autre et sujette à des aléas divers.
- Le fait que le corps médical prescrit son traitement hypolipidémiant sans prendre la peine de suffisamment expliquer les enjeux cardiovasculaires à la clé pour les patients. Par ailleurs, toute prescription de traitement à visée préventive, comme les traitements hypolipidémiants, nécessite de la part du médecin, non seulement des explications sur la raison pour laquelle ce traitement est prescrit, mais également à propos des effets secondaires possibles bien que rares, afin que le patient comprenne la balance bénéfice-risque qui a fait opter le médecin pour la prescription du médicament.
- Le fait que lors des consultations ultérieures, le médecin n'insiste pas assez sur la vérification des prises médicamenteuses, ne serait-ce qu'en le demandant oralement, d'une part, et, d'autre part, ne commente pas suffisamment, face au patient, l'amélioration substantielle du bilan lipidique obtenu avec la prise du médicament, facteur de motivation pouvant être important comme déjà signalé.
- Enfin, dans une période économiquement délicate pour le citoyen, la charge financière inhérente au patient et donc le prix du médicament peut représenter un frein dans la prise régulière de ce dernier. En effet, les patients souvent polymédiqués privilégieront parfois l'achat de médicaments qu'ils considèrent essentiels, à

savoir ceux permettant de diminuer leurs plaintes immédiates (antidouleurs, par exemple) plutôt que des médicaments parfois plus onéreux dont les effets escomptés n'apparaîtront que bien plus tardivement, comme les hypolipidémiants.

Bref, on l'aura compris, les raisons sont nombreuses et pas seulement inhérentes au comportement du patient. Les médecins semblent également être des acteurs importants dans l'amélioration de l'observance thérapeutique tout comme les médias, l'industrie agro-alimentaire ou les «parapharmacies» peuvent partiellement être tenus responsables du manque d'observance. De plus, il est important de souligner que la non prise du médicament prescrit peut se faire de manière intentionnelle, sur des bases considérées comme rationnelles de la part du patient («pourquoi prendre un traitement qui peut me donner une rhabdomyolyse mortelle ?») ou irrationnelles («je ne vois aucune amélioration de ma qualité de vie»), voire de manière non intentionnelle («j'ai tellement de médicaments à prendre que j'oublie de prendre mon comprimé de statine le soir»).

MOYENS À ENTREPRENDRE POUR AMÉLIORER L'OBSEURVANCE THÉRAPEUTIQUE DANS LE DOMAINE DES DYSLIPIDÉMIES

Face à ce défi majeur de santé publique qu'est l'amélioration de l'observance thérapeutique dans le domaine des dyslipidémies, il convient d'ébaucher des stratégies pour tenter de résoudre ce problème. Elles peuvent être de trois ordres et souvent intimement liées : informatives, comportementales et pratiques.

STATÉGIE INFORMATIVE

Face à un patient dyslipidémique nécessitant un traitement hypolipidémiant, le médecin doit prendre le temps d'expliquer les raisons qui l'amènent à prescrire une pharmacopée. La notion de facteur de risque cardiovasculaire doit être expliquée, tout comme l'objectif lipidique à atteindre ainsi que les potentiels effets secondaires liés à la prise du traitement. Ainsi, le patient se trouvera au centre du débat en connaissant clairement les enjeux. Par la suite, lors des consultations ultérieures, le médecin tentera de s'assurer de la prise régulière de l'agent hypolipidémiant en questionnant le patient. A ce titre, le questionnaire de Morisky et collaborateurs ne semble pas adéquat dans le cadre des agents hypolipidémiants, car ce dernier fait appel à la notion de qualité de vie (19). L'analyse du bilan biologique et de sa potentielle amélioration servira de base à l'information donnée par le médecin

et permettra d'insister sur l'intérêt de l'observance. A ce sujet, l'absence d'amélioration du bilan lipidique ou la survenue d'une nouvelle détérioration après une amélioration passagère sous statine doit faire évoquer par le médecin, en première intention, un manque d'observance thérapeutique et il convient de pouvoir aborder ouvertement ce problème avec le patient.

STRATÉGIE COMPORTEMENTALE

On l'a déjà évoqué, peu de renforcements positifs peuvent être obtenus par la prise d'un agent hypolipidémiant. Par ailleurs, l'expérience montre que, en médecine, jouer sur la peur ne permet pas d'améliorer la prise médicamenteuse régulière. Les stratégies comportementales vont, dès lors, s'orienter vers des interventions d'accompagnement et des interventions éducatives

L'accompagnement des patients dyslipidémiques devant prendre une pharmacopée semble une voie intéressante pour améliorer l'observance thérapeutique. A ce titre, Lee et collaborateurs ont réalisé une étude prospective contrôlée concernant les avantages d'un accompagnement individuel par le pharmacien lors de traitements hypolipidémiants pendant un suivi de 3 mois (20). Parmi les cinquante patients inclus nouvellement traités par un agent hypolipidémiant, 26 bénéficiaient d'un accompagnement individuel intensif tandis que les 24 autres étaient suivis en routine. L'observance thérapeutique était définie par un PDC $\geq 75\%$. Les auteurs ont observé une meilleure baisse du taux de cholestérol LDL dans le groupe «accompagné» (-27,7% *versus* -16,3%, $p < 0,05$) qui était corrélé à une meilleure observance estimée par le pourcentage de patients présentant un PDC $\geq 75\%$ (76,9% *versus* 41,9%, $p < 0,05$).

Une autre approche est le recours à une intervention éducationnelle par groupe. Une équipe a étudié l'observance thérapeutique, définie dans ce cas par un PDC $\geq 80\%$, chez des patients nouvellement traités par un agent hypolipidémiant (21). Ces patients étaient suivis durant 4 mois et bénéficiaient de séances éducationnelles de groupe suivies par des courriers postaux. Les résultats furent également concluants puisque, au terme de l'étude, 81% des patients du groupe «éducatif» étaient considérés comme observants alors que seulement 62% l'étaient dans le groupe contrôle ($p < 0,05$).

Ces quelques données nous confortent donc dans l'idée qu'un suivi intensif, comme on le rencontre notamment dans les études cliniques de phase 3, semble améliorer de manière signifi-

ficative l'observance thérapeutique en cas de dyslipidémie (22).

STRATÉGIE PRATIQUE

Sur le plan pratique, le médecin devrait avoir un rôle clé dans le choix de sa thérapeutique, d'abord, et dans la titration de cette dernière, ensuite, voire dans l'association judicieuse de traitements hypolipidémiants. Après avoir clairement expliqué les enjeux, le médecin devra justifier scientifiquement son choix thérapeutique. Dans la plupart des cas, il s'agira de prescrire une dose standard, et non maximale d'emblée, d'une statine. Ensuite, le médecin analysera le bilan lipidique obtenu avec la prise de cette dose (23). Si l'objectif lipidique n'est pas atteint et que le patient supporte bien le médicament, il devra augmenter la posologie (4). Une autre solution pourrait être d'opter pour une autre approche, comme on peut le faire, par exemple, en associant, à la statine, un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol tel l'ézétimibe (24). Il aura aussi l'opportunité, dans ce cas de figure, de proposer des associations médicamenteuses (par exemple, simvastatine-ézétimibe en combinaison fixe), permettant de limiter le nombre de comprimés à prendre (25), en espérant ainsi améliorer l'observance à l'instar des multiples associations dont on dispose déjà dans le domaine de l'hypertension (26). Enfin, il conviendra de veiller à limiter les effets indésirables. De ce point de vue, il est incontestable que l'adhésion au traitement par l'ézétimibe est nettement supérieure à celle d'un traitement par résine, beaucoup moins bien tolérée sur le plan digestif. De même, l'observance vis-à-vis de l'acide nicotinique est généralement assez médiocre en raison de la survenue de flushs incommodes. Ceux-ci peuvent être réduits par le recours à une formulation d'acide nicotinique à libération prolongée couplée à un inhibiteur de la synthèse de la prostaglandine responsable de la vasodilatation (le laropiprant), ce qui devrait augmenter l'adhésion à ce type de traitement (27). Cette spécialité pharmaceutique pourrait, à terme, être couplée à la simvastatine dans une nouvelle combinaison fixe qui permettrait d'améliorer le contrôle du profil lipidique (en particulier dans les dyslipidémies mixtes) (1), tout en limitant le nombre de prises de médicaments et, donc, potentiellement en améliorant l'observance thérapeutique (26).

D'autres aspects pratiques pourraient également être proposés comme le blister dit «intelligent», le comptage des comprimés restants («pill-count») comme on le fait dans les études de pharmacologie clinique (22), ou l'utilisation de contenants spéciaux disposant non seulement

d'une puce mais également d'un système permettant de rappeler au patient le moment de sa prise médicamenteuse. Le blister dit «intelligent» enregistre la date et l'heure exacte chaque fois que le patient expulse un comprimé du blister, grâce à une puce qui enregistre chaque rupture de micro-contact à l'ouverture d'une alvéole. Ce système est bien entendu onéreux pour simplement mettre en évidence le manque d'observance du patient. Il sera utile lorsque le manque d'observance est non intentionnel, en espérant que le constat fait par le médecin lors de la consultation permettra au patient de corriger ultérieurement ses oubli. Une étude clinique a montré que son utilisation permet d'augmenter l'observance et d'améliorer le contrôle du profil lipidique, avec une bonne corrélation entre les deux paramètres (28). Le dénombrement des doses restantes («pill-count») est peu coûteux, facile bien que peu pratique, mais moins efficace. En particulier, il ne renseigne pas sur le moment de la prise. De plus, en cas de manque d'observance intentionnel, la manipulation est possible. Enfin, certains contenants spéciaux pourraient être utilisés. Ils permettent d'informer, voire de rappeler, quant au moment des prises. Ces dispositifs sont également coûteux et des manipulations sont aussi possibles. Ils ont encore été peu évalués dans le domaine du traitement des dyslipidémies.

Enfin, la diminution du prix du médicament, en particulier à charge du patient et/ou l'amélioration des conditions de remboursement permettraient de limiter le manque d'observance lié aux difficultés financières rencontrées par un nombre toujours croissant de patients. Comme déjà dit, à choisir, ces derniers privilieront les thérapeutiques les soulageant de leurs maux plutôt que celles, comme les hypolipidémiants, n'améliorant pas leur qualité de vie au jour le jour. L'intérêt et la faisabilité du recours à une «polypill» bon marché, comprenant notamment une statine, dans le domaine de la prévention cardiovasculaire ont été analysés en détail dans un autre article de ce numéro (29).

CONCLUSION

La problématique du traitement des dyslipidémies est un défi majeur de santé publique. En effet, nous nous trouvons face à un facteur de risque cardiovasculaire bien documenté pour lequel nous disposons, avec les statines, d'agents hypolipidémiants puissants qui ont, sans conteste, montré leur efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité. Malheureusement, nous nous trouvons devant un paradoxe puisque le

domaine du traitement des dyslipidémies est probablement un de ceux où l'observance thérapeutique est la moins bonne et ce, pour des raisons diverses qui ont été évoquées dans cet article. Pour pallier cette difficulté, l'éducation paraît être un aspect intéressant, voire incontournable, pour encourager les patients dans des attitudes favorables vis-à-vis de leur thérapeutique hypolipidémiant et pour leur permettre de gérer de manière autonome leur maladie et leurs traitements. Mais, l'observance ne peut tout de même se réduire à une simple question d'éducation ou de compétences du patient. Il est nécessaire que les professionnels de santé, avec le concours des patients, analysent en profondeur les raisons de la non-adhésion au traitement prescrit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Radermecker RP, De Flines J, Ducobu J.— Actualités thérapeutiques en lipidologie. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 324-328.
2. Scheen AJ.— Inertie dans la pratique médicale : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 232-238.
3. Scheen AJ, Giet D.— Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 239-245.
4. Goldberg KC, Melnyk SD, Simel DL.— Overcoming inertia: improvement in achieving target low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Manag Care*, 2007, **13**, 530-534.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al.— Cardiovascular prevention guidelines in daily practice : a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*, 2009, **373**, 929-940.
6. Liberopoulos EN, Florentin M, Mikhailidis DP, Elisaf MS.— Compliance with lipid-lowering therapy and its impact on cardiovascular morbidity and mortality. *Expert Opin Drug Saf*, 2008, **7**, 717-725.
7. Ansell BJ.— Not getting to goal : the clinical costs of noncompliance. *J Manag Care Pharm*, 2008, **14** (6 Suppl B), 9-15.
8. Bakai A.— The burden of coronary, cerebrovascular and peripheral arterial disease. *Pharmacoeconomics*, 2004, **22** (Suppl 4), 11-18.
9. De Backer G, De Bacquer D, Brohet C, et al.— Recommandations relatives à la prévention des maladies cardio-vasculaires en pratique clinique. Groupe de Travail Belge de Prévention des Maladies Cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 163-172.
10. Scheen AJ.— Choix médicamenteux influencés par les comorbidités connues et nouvellement diagnostiquées chez un patient à risques multiples. *Rev Med Liège*, 2009, **63**, 693-697.
11. Scheen AJ.— La non observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liège*, 2000, **54**, 914-920.
12. Pharmaceutical Group of the European Union Representing European Community Pharmacists. Rue du Luxembourg 19-21, B-1000 Brussels www.pgeu.eu
13. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al.— Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*, 2002, **288**, 495-497.
14. Yang CC, Jick SS, Testa MA.— Discontinuation and switching of therapy after initiation of lipid-lowering drugs : the effects of comorbidities and patient characteristics. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, **56**, 84-91.
15. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al.— Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 2006, **166**, 1842-1847.
16. Benner JS, Pollack MF, Smith TW, et al.— Association between short-term effectiveness of statins and long-term adherence to lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm*, 2005, **62**, 1468-1475.
17. Bates TR, Connaughton VM, Watts GF.— Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, **10**, 973-985.
18. Scheen AJ.— Aspects pharmaco-économiques des traitements hypolipidémiants. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 16-21.
19. Morisky DE, Green LW, Levine DM.— Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*, 1986, **24**, 67-74.
20. Lee SS, Cheung PP, Chow SS.— Benefits of individualized counseling by the pharmacist on the treatment outcomes of hyperlipidemia in Hong Kong. *J Clin Pharmacol*, 2004, **44**, 632-639.
21. Marquez-Contreras E, Casado-Martinez JJ, Lopez A, et al.— Therapeutic compliance in dyslipidemias. A trial of the efficacy of health education. *Aten Primaria*, 1998, **22**, 79-84.
22. Jandrain BJ, Ernest Ph, Radermecker RP, Scheen AJ.— Stratégies pour éviter l'inertie et la non observance dans les essais cliniques. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 246-249.
23. Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
24. Radermecker RP, Scheen AJ.— Distinction entre patients bons synthétiseurs et bons absorbeurs pour optimiser le traitement hypcholestérolémiant. *Rev Med Suisse*, 2006, **2**, 1910-1915.
25. Scheen AJ, Radermecker RP.— Combinaison fixe ezétilimibe/simvastatine (INEGY®). *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 585-590.
26. Yiu KH, Cheung BM, Tse HF.— A new paradigm for managing dyslipidemia with combination therapy : lopiprant + niacin + simvastatin. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010, **19**, 437-449.
27. Paolini JF, Mitchel YB, Reyes R, et al.— Effects of lopiprant on nicotinic acid-induced flushing in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*, 2008, **101**, 625-630.
28. Schwed A, Fallab CL, Burnier M, et al.— Electronic monitoring of compliance to lipid-lowering therapy in clinical practice. *J Clin Pharmacol*, 1999, **39**, 402-409.
29. Scheen AJ, Lefèvre PJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire globale : la «polypill», une solution pour vaincre l'inertie clinique et le manque d'observance ? *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 267-272.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr R. Radermecker, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.