

PROTOCOLE DE PREVENTION PRIMAIRE DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Education des patients à haut risque cardiovasculaire par une infirmière déléguée à la santé publique dans le cadre du projet ASALEE

I. INTRODUCTION :

1) Définitions :

Sous la terminologie de **maladies « cardio-vasculaires »** la littérature médicale fait référence à différentes pathologies chroniques ou événements ayant en commun une physiopathologie liée à l'athérosclérose infra clinique et responsable de mort prématurée. Il peut d'agir de :

- * **maladies coronariennes** (angor d'effort, angor instable, infarctus du myocarde, mort subite) ;
- * **accidents vasculaires cérébraux** (hémorragiques ou ischémiques, transitoires ou constitués) ;
- * **pathologies vasculaires périphériques** (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, anévrisme aortique, insuffisance rénale par néphro-angiosclérose) ;
- * **une insuffisance cardiaque**.

Le **risque cardio-vasculaire** fait référence à une probabilité de survenue d'un événement cardio-vasculaire (exemple : probabilité de survenue d'un infarctus du myocarde) qui peut s'exprimer par différents indicateurs :

- * **le risque absolu (RA)** ou risque global qui est la probabilité de survenue d'un événement cardio-vasculaire sur une période de temps donnée (5 ans, 10 ans, etc.) chez un sujet ayant un ou plusieurs facteurs de risque ;
- * **le risque absolu idéal (RA idéal)** est le risque d'une personne de même âge et même sexe sans autre facteur de risque ;
- * **le risque relatif (RR)** qui est la probabilité de survenue d'un événement cardio-vasculaire chez un sujet ayant un ou plusieurs facteurs de risque rapporté à la probabilité de survenue de ce même événement en l'absence de ces facteurs de risque ($RR = RA/RA \text{ idéal}$) ;
- * **l'excès de risque (ER)** est la différence entre le risque absolu du sujet et le risque idéal ($ER = RA - RA \text{ idéal}$).

Un **facteur de risque cardio-vasculaire** peut être défini comme un état clinique ou biologique qui augmente le risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire donné. Conditions :

- * **Force de l'association** : elle est exprimée par le risque relatif observé chez les sujets exposés par rapport aux non exposés.
- * **Association graduelle** : le risque de développer la maladie augmente parallèlement au niveau du facteur de risque.
- * **Cohérence dans le temps** : le facteur de risque précède bien la maladie et non l'inverse. Pour ce critère des études épidémiologiques longitudinales sont nécessaires, ayant mesuré la caractéristique chez des sujets sains avant que la maladie ne survienne.
- * **Cohérence entre différentes études** : l'association est bien retrouvée dans diverses études portant sur des populations différentes et des groupes vivant dans des conditions différentes.
- * **Indépendance** : l'association entre le facteur et la maladie persiste même lorsque sont pris en considération les effets des autres facteurs de risque (analyse multivariée). Par exemple la relation entre cholestérolémie et maladie coronarienne persiste même si l'on tient compte du tabac. Par contre l'impact de l'obésité sur le risque coronarien est en bonne partie " dépendant " de son impact propre sur l'hypertension, les dyslipidémies et le diabète.
- * **Caractère plausible de l'association** : l'association constatée est cohérente avec les résultats d'autres approches : sciences fondamentales, expérimentations animales ou in-vitro, études cliniques.
- * **Réversibilité** : si la correction du facteur de risque permet de prévenir la maladie (ou plus précisément d'en réduire l'incidence), il s'agit là de l'argument le plus fort en faveur d'une relation causale. La démonstration de cette réversibilité nécessite la réalisation d'essais cliniques d'intervention.

La **prévention des maladies cardio-vasculaires** concerne les sujets qui n'ont pas de pathologie cardio-vasculaire connue (prévention primaire) et les patients ayant une manifestation cliniquement exprimée (prévention secondaire). L'objectif de la prévention primaire est de dépister et de prendre en charge les facteurs de risque cardio-vasculaire, et de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques et thérapeutiques afin d'éviter, limiter ou retarder le développement d'une pathologie cardio-vasculaire. La prévention secondaire cherche à éviter la survenue des complications et des récédives.

Plusieurs indicateurs sont utilisables pour exprimer le **bénéfice attendu** de la prise en charge thérapeutique du RCV global du patient. Ces indicateurs font référence à différents concepts :

- * **la réduction de risque** liée au traitement qui peut s'exprimer par la réduction absolue du risque (RAR) ou la réduction relative du risque (RRR) ;
- * **le bénéfice attendu** du traitement qui peut s'exprimer par le bénéfice absolu (correspondant à l'incidence cumulée d'un événement cardio-vasculaire sur un intervalle de temps donné dans une population traitée par comparaison à une population non traitée) ou le bénéfice relatif (mesuré par le rapport du risque de l'événement considéré dans le groupe contrôle sur le risque de l'événement considéré dans le groupe traité) ;
- * **le nombre de sujets à traiter (NST)** qui correspond au nombre minimum de sujets à traiter pour éviter un événement cardio-vasculaire sur une durée de temps donnée.

2) Epidémiologie :

Les maladies cardio-vasculaires sont un problème de santé publique : Au-delà de 65 ans, 35 % des causes de décès, 16 % des hospitalisations, 41 % des admissions en ALD et 71 % des causes de morbidité déclarée étaient liées à une maladie cardiovasculaire [1]. Le montant des remboursements des médicaments à visée cardio-vasculaire était de 3,9 milliards d'euros en 2002 (montant présenté au remboursement pour le régime général de l'assurance maladie, hors sections locales mutualistes), ce qui correspondait à 25 % des dépenses de santé et 17 % de la totalité des médicaments prescrits [2].

Les maladies coronariennes (angor, infarctus du myocarde, cardiopathie ischémique chronique) ont été responsables en 1999 de 45 000 décès, soit un peu moins d'un tiers des décès par maladies cardio-vasculaires et 8 % de l'ensemble des décès [3]. En 2001, la pathologie coronarienne était responsable en France de 298 000 hospitalisations (42 % pour angor, 31 % pour infarctus du

myocarde), ce qui était égal à 22 % des hospitalisations pour maladie cardio-vasculaire et 2 % des hospitalisations totales [1].

Les données issues des registres français et européens [4] permettent d'estimer l'incidence des AVC (de novo + récidives) comprise entre 120 000 et 150 000 par an. Parmi ces sujets 30 000 vont décéder dans les mois qui suivent, 60 000 vont garder un handicap de sévérité variable et 3 000 vont récupérer sans séquelles [4].

3) Place et intérêt de ce projet :

Dans l'étude randomisée PREMIER, il a été montré que les conseils hygiéno-diététiques (entretien 30 min) réduisaient de manière significative la prévalence de l'hypertension artérielle (38 % initialement à 26% à 6 mois) et les patients hypertendus initialement le restaient seulement pour 52 % d'entre eux.[9]

II. FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE :

1) Facteurs non modifiables :

- Age et sexe (> 45 ans chez les hommes et 55 ans chez les femmes)
- Antécédents familiaux du premier degré (accident vasculaire avant 55 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes) *L'existence d'un accident cardio-vasculaire authentifié chez un des 2 parents ou chez les 2 parents, multiplie par trois le risque d'accident cardio-vasculaire chez le sujet index et ce risque est d'autant plus élevé que l'âge de survenue chez l'ascendant est inférieur à 55 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme (mais reste significatif si l'accident vasculaire s'est produit plus tard)(102).*

2) Facteurs modifiables :

- le tabagisme, actif ou arrêt depuis moins de 3 ans
D'après l'étude EROPP 2002 (enquête de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies) [8] près de 12 millions de personnes parmi les 18-75 ans sont des fumeurs réguliers (i.e. 33 % des hommes, 26 % des femmes).
- l'HTA (hypertension artérielle) traitée ou non
L'HTA est définie de façon consensuelle par une PAS (pression artérielle systolique) ≥ 140 mmHg et/ou une PAD (pression artérielle diastolique) ≥ 90 mmHg, mesurées au cabinet médical et confirmées au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois. En cas de tension artérielle $\geq 180/110$ mmHg, il est recommandé de confirmer l'HTA par 2 mesures par consultation, au cours de 2 consultations rapprochées.[6]
- les dyslipidémies = LDL-cholestérol $\geq 1,60$ g/l; HDL-cholestérol $\leq 0,40$ g/l. *Les troubles du métabolisme des lipides concernaient 16 % de la population française [7].*
- le diabète,
- l'obésité (IMC (indice de masse corporelle) > 30).

3) Facteurs associés à prendre en charge :

- tour de taille > 102 cm chez l'homme, > 88 cm chez la femme
- la fréquence cardiaque (est un facteur de risque nouvellement apparu il faudrait le qualifier),
- alcool: consommation excessive > 3 verres/j chez l'homme, > 2 verres/j chez la femme
- la sédentarité,
- les hyperglycémies $> 1,10$ et $< 1,27$ g/l

4) Facteurs non validés ou en cours de validation :

- les facteurs psychosociaux et environnementaux, les facteurs nutritionnels, (non validés et peu objectivables)
- les traitements hormonaux (Contraception orale et traitement hormonal substitutif de la ménopause)
- l'hyperhomocystéinémie, les facteurs thrombogéniques, les facteurs infectieux et inflammatoires

III. CALCUL DU RCVA (Risque cardiovasculaire absolu) :

Ce calcul peut se faire à partir de l'équation de Framingham (risque faible < 15 %, moyen 15 à 20 %, élevé > 20 % selon recommandations ANAES 2000). Ce risque peut alors être comparé au risque idéal (celui qu'aurait un patient du même âge et du même sexe sans aucun autre facteur de risque). Il sera calculé en fonction des données saisies par l'infirmière dans la base ASALEE.

IV. RECRUTEMENT DES PATIENTS :

1) Patients à inclure :

- Tous les patients des cabinets ASALEE (ayant signé l'engagement médecin traitant) présentant 2 FDR dont 1 modifiable ou 3 FDR.

- Facteurs de risque utilisés pour cette sélection : (age, antécédents familiaux, HTA, dyslipidémie, tabagisme, obésité)
- ET à l'exclusion des patients ayant déjà fait un accident vasculaire (infarctus du myocarde, angor avéré, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs... = prévention secondaire)
- ET à l'exclusion des patients diabétiques avérés (pour lesquels un protocole particulier existe déjà)
- Et à l'exclusion des patients <25 ans ou >75 ans
- Et à l'exclusion des patients insuffisants rénaux sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min)

NB : ce protocole inclurait donc le protocole déjà existant sur HTA.

2) Technique de recrutement :

- A partir de la base ASALEE
Le protocole HTA en cours de saisie comprend une partie des facteurs de risque cardio-vasculaire qu'il conviendra d'améliorer.
- A partir des dossiers médicaux des cabinets
Filtrage informatique des facteurs de risque dans les dossiers à partir des antécédents notés
Extraction d'un listing de patients traités par hypotenseurs et/ou hypolipémiants (et non notés comme dyslipidémiques et hypertendus) à soumettre au médecin pour qu'il les classe.
Recueil au fil de l'eau pour les patients consultants.
Contacts par le médecin pour les patients présentant des facteurs de risque ne les amenant pas à consulter régulièrement (« recrutement de rattrapage »).

V. DEROULEMENT DES CONSULTATIONS :

1) Consultations de recrutement avec les médecins ASALEE :

- Sélectionner des patients selon les modalités ci-dessus. Compléter au maximum les dossiers des patients pour que les facteurs de risque existants soient tous notés.
- Vérifier la présence dans le dossier des renseignements nécessaires lors de l'interrogatoire (ATCD familiaux, tabagisme...) à mettre à jour à chaque remplissage de la grille (nouvel antécédent familial, tabac arrêté-repris...)
- Examen clinique initial (poids, taille, tension artérielle, examen cardiovasculaire complet), puis tous les 3 à 6 mois (poids, TA, fréquence cardiaque) et examen cardiovasculaire complet tous les 12 mois (auscultation du cœur et des artères (carotidienne, fémorale, abdominale, la palpation des pouls périphériques).
- Examens complémentaires et para cliniques initiaux (Glycémie à jeun, bilan lipidique, créatininémie avec calcul de la clairance) + ECG, kaliémie, hématurie, protéinurie (par la bandelette urinaire) si patient hypertendu.
- Explication du déroulement du protocole et de son intérêt. Obtention de l'adhésion du patient et de son accord de traiter les données (accord oral dans le cadre de la relation contractuelle médecin-patient)
- Définir avec le patient des objectifs raisonnables (ainsi que leur ordre de priorité) et les divers traitements à entreprendre pour diminuer ce risque :
 - IMC<25 ou baisse de 10% du poids initial
 - limiter la consommation d'alcool à <3 verres/j chez l'homme, <2 verres/j chez la femme
 - sevrage du tabac
 - TA<140/90 (en l'absence de diabète et d'insuffisance rénale)
- Mise en route d'éventuels traitements médicamenteux ou réévaluation des traitements déjà en place : LDL-cholestérol cible selon les recommandations HAS, hypotenseurs, aide au sevrage tabagique.

2) Première consultation infirmière :

- Avant la consultation : bilan des données disponibles dans le dossier patient et surtout prise de connaissance des FDR et des objectifs fixés par le médecin.
- Remplir un questionnaire de début de prise en charge (recensement des FDR et calcul du RCVA) voir **Annexe 1**
- S'il manque des indicateurs : mise en place d'alertes pour le médecin
- Calcul du RCVA et explication de ce risque au patient.
- Conseils pour atteindre les objectifs :
 - consommation de sel <6g/j voir **Annexe 3**,
 - consommation d'alcool < 2 verres/j pour une femme, 3 verres/j pour un homme,
 - activité physique (équivalent de 30 min de marche rapide, 3 fois dans la semaine)
 - sevrage tabagique
 - contrôle du poids

- alimentation riche en fruits et légumes, pauvres en graisses saturées, favorisant les graisses insaturées, les féculents, diminuant les sucres rapides...
- diminution des excitants (café, thé, réglisse)
- Remise de documents résumant ces conseils en fin de consultation
- Mise à jour du dossier du cabinet avec le RCVA calculé, le LDL cible et mise en place d'alertes signalant au médecin la fréquence des examens complémentaires à réaliser *voir Annexe 4* et les éléments manquants du dossier

3) Consultations suivantes par l'infirmière : (tous les 3 ou 4 mois selon le niveau de risque)

- Bilan des progrès réalisés, poids intermédiaire de suivi.
- Recherche des indicateurs d'observance, régularité des prises, iatrogénie, effets indésirables (qualité de vie par rapport aux traitements). Si effet indésirable constaté, en parler au médecin.
- Soutien psychologique sur les difficultés et problèmes rencontrés
- Vérification de l'application des règles hygiéno-diététiques
- Réévaluation et adaptation des objectifs
- Mise à jour du dossier ASALEE et de celui du cabinet

4) Dernières consultations (médecin et infirmière) réalisées à 1 an :

- Examen cardiovasculaire complet par le médecin
- Recensement des éventuels accidents vasculaires survenus et des éventuels effets indésirables des traitements entrepris. Si survenue d'un événement cardiovasculaire = sortie du protocole de prévention.
- Remplir un questionnaire ASALEE de bilan à 1 an *voir Annexe 2*
- Nouveau calcul du RCVA

VI. EVALUATION :

1) Objectifs :

Améliorer la prise en charge et la qualité de vie de ces patients à haut risque cardio-vasculaire en optimisant la régularité du suivi clinique, paraclinique et biologique, en optimisant la mise en place des traitements non médicamenteux avec l'aide de l'infirmière déléguée à la santé publique.

Evaluer l'amélioration du RCVA chez les patients suivis (puis évaluation de la diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire sur 5 ou 10 ans si le projet se pérennise).

Améliorer le recueil de données et leur recensement dans les dossiers médicaux des patients.

Améliorer le respect des recommandations HAS pour ces patients.

2) Indicateurs d'évaluation :

- Activité expérimentale

Taux de patients éligibles inclus dans le protocole : objectif 100 %

Taux de patients éligibles vus en consultation infirmière : < 60 % (par comparaison avec le diabète)

- Médico-économique

Evolution du RCVA (critère principal de l'évaluation) 10 % relatif en 12 mois (à valider)

Taux de patients hypertendus normalisés (< 140/90)

Ciblage de la prescription médicamenteuse – ldl => diminution du nombre de statines ?

Profil de consommation médicale avant/après et ici/ailleurs

Taux de patient tabagique sevré

Taux de patients ayant modifié leur comportement alimentaire

A terme : morbi mortalité cardiovasculaire de la cohorte ici/ailleurs

- Satisfaction

Taux de satisfaction des patients

Amélioration de la qualité de vie avant/après

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire de début de prise en charge

Age	
Sexe	M F
Tabagisme	Oui ou arrêt depuis moins de 3 ans Non
HTA : dernier chiffre de PAS	Oui/Non En mmHg
Cholestérol total	En g/l
HDL cholestérol	En g/l
Diabète avéré	Si oui sortir le patient de ce protocole
Hypertrophie ventriculaire gauche sur ECG	O N
Poids	En kg
Taille	En m Calcul de l'IMC
Triglycérides	En g/l
ATCD familiaux (d'accident vasculaire cérébral, de coronaropathie ou d'artérite oblitérante des membres inférieurs) chez les apparentés du premier degré	Père ou frère ou fils avant 55 ans Mère ou sœur ou fille avant 65 ans
Activité physique	Nombre d'heure par semaine
Régime alimentaire adapté	O N
Fréquence cardiaque	/min
Traitement hypolipémiant médicamenteux	Oui (nom de molécule et dosage) / Non
Traitements anti-hypertenseurs ≥ 3	Oui / Non
Si oui (HTA sévère) présence d'une automesure et présence d'un diurétique	Oui / Non Oui / Non
Alcool (> 20 g/j)	Oui/non

AFFICHAGE :

RCVA à 10 ans (%)

LDL-cible (g/l)

Si HTA sévère : affichage si diurétique ou automesure manquants

Eléments manquants

NB : En gris, les données qui entreront dans le calcul du RCVA

Hypertrophie ventriculaire gauche : si non renseignée dans le dossier, indiquer « non » car faible prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche dans la population.

Annexe 2 : questionnaire à 12 mois

Tabagisme	Oui ou arrêt depuis moins de 3 ans Non
HTA : dernier chiffre de PAS	En mmHg
Cholestérol total	En g/l
HDL cholestérol	En g/l
Diabète avéré	Si oui sortir le patient de ce protocole
Hypertrophie ventriculaire gauche sur ECG	O N
Poids	En kg Calcul IMC
Triglycérides	En g/l
Activité physique	Nombre d'heures par semaine
Régime alimentaire adapté	O grille d'évaluation à faire N
Fréquence cardiaque	/min
Evénements cardiovasculaires	Sortie du protocole
Traitement hypolipémiant	Oui (nom de molécule et dosage) / Non
Traitements anti-hypertenseurs ≥ 3	Oui/Non
Si oui (HTA sévère) présence d'une auto mesure	Oui/Non
et présence d'un diurétique	Oui/Non
Effets indésirables des traitements :	Oui (détails) / Non
Observance du traitement	Bonne / Mauvaise (si mauvaise, donner les raisons)
Vous sentez vous mieux ? (amélioration de la qualité de vie)	
Autres remarques :	

AFFICHAGE :

RCVA à 10 ans (%) avec l'évolution

LDL cible (g/l)

Si HTA sévère : affichage si diurétique ou auto mesure manquants

Eléments manquants

NB : En gris, les données qui entreront dans le calcul du RCVA

Hypertrophie ventriculaire gauche : si non renseignée dans le dossier, indiquer « non » car faible prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche dans la population.

Annexe 3 : TABLE DE COMPOSITION DES ALIMENTS : ALIMENTS RICHES EN SODIUM.

Le sodium joue un rôle capital dans la régulation de la pression osmotique, de l'équilibre hydro électrolytique et de la masse hydrique de l'organisme. C'est le principal ion des liquides extracellulaires. (Disponible sur le site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments : www.afssa.fr)

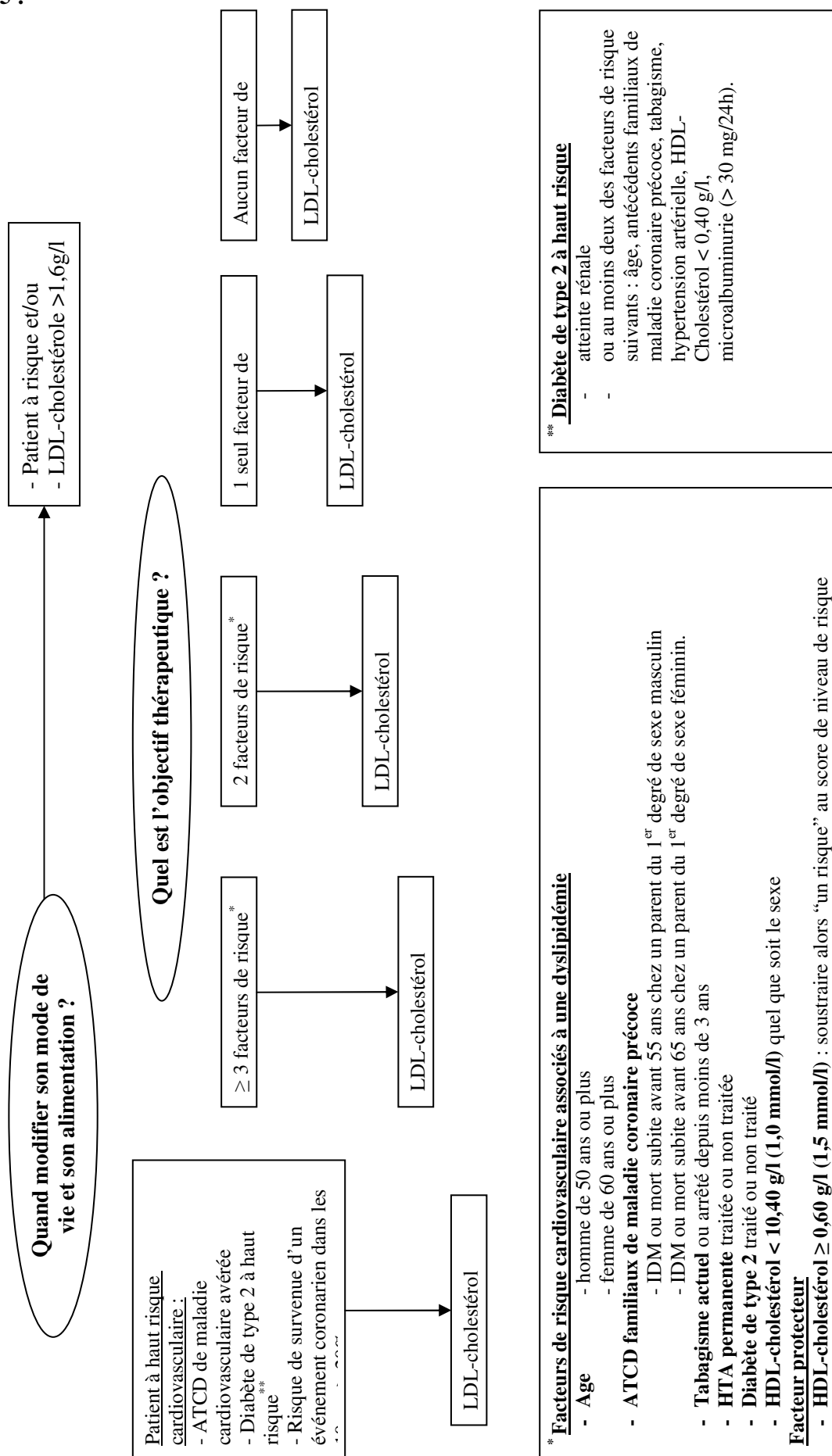
Teneur en sodium (mg/100 g)	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Œufs et ovo produits	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
38 850							Sel fin
35 000							Sel de mer
15 000							Cube pour bouillon
5 000 – 6 000						Anchois à l'huile	Sauce de soja
3 000 – 4 000				Olive noire en saumure			
2 000 – 3 000			Jambon sec Saucisson sec Jambon cru			Œufs de lompe en semi-conserve	Moutarde
1 500 – 2 000	Roquefort		Bacon fumé cuit Filet de bacon cuit Salami Jambon fumé	Olive verte en saumure		Caviar en semi-conserve Crevette cuite	
1 200 – 1 500	Feta Sainte-Maure Bleu d'Auvergne Fourme d'Ambert		Poitrine de porc fumée			Saumon fumé	Amuse-gueule Vinaigrette Riz cantonais
1 100 – 1 200	Carré de l'Est						Ketchup Biscuits apéritifs
1 000 – 1 100	Edam Maroilles Fromage fondu	Biscuit sec	Cervelas Saucisson à l'ail Mortadelle Saucisse de Strasbourg Saucisse cocktail			Pâté à base de poisson ou de crustacés Bigorneau cuit	Sauce vinaigrette allégée
900 – 1 000	Morbier Cantal Munster Parmesan	Céréales de petit déjeuner	Fromage de tête Jambon cuit Merguez Saucisse de Francfort				
800 - 900	Beurre demi-sel Reblochon Tomme Fromage des Pyrénées Camembert Chaource	Pop-corn salé	Boudin noir			Hareng saur Haddock fumé	Pomme de terre dauphine Hot-dog à la moutarde Biscuit apéritif au fromage Friand à la viande

Attention ! Ce tableau n'est pas exhaustif, il est réalisé à partir des données disponibles à ce jour

Annexe 4 : Fréquence du suivi

- Consultation avec le médecintous les 3 à 12 mois suivant le nombre de FDR
- Examen cardiovasculaire complet par le médecin.....tous les 12 mois
(palpations des pouls périphériques, auscultation cœur, recherche d'un souffle carotidien, abdominal ou fémoral)
- Consultation avec l'infirmière déléguée à la santé publiquetous les 3 ou 4 mois suivant le nombre de FDR
- ECGtous les 36 mois si initialement normal et si HTA
- Bandelette urinaire (recherche de protéinurie.....tous les 12 mois si HTA
- Fond d'œil.....tous les 36 mois si HTA
- Créatininémie et clairancetous les 12 mois si HTA
- Bilan lipidiquetous les 36 mois si initialement normal
.....tous les 12 mois si traitement
- Glycémie à jeuntous les 36 mois si initialement normale
.....à 12 mois si glycémie entre 1.10 et 1.26 g/l

PRISE EN CHARGE DU PATIENT DYSLIPIDEMIQUE



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ministère de la Santé. Données sur la situation sanitaire et sociale en France en 2003. Paris: La Documentation Française; 2004.
- [2] Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. MEDIC' assurance maladie. Les médicaments remboursés par le régime général de l'assurance maladie au cours des années 2001 et 2002. Paris: Cnamts; 2003.
- [3] Oberlin P, Mouquet Mc, Folliguet T. Le traitement invasif des maladies coronariennes. Études Résultats 2004;289.
- [4] Agence régionale de l'hospitalisation d'Ile-de-France. Accidents vasculaires cérébraux. Rapport du groupe de travail AVC. Paris: ARHIF; 2002.
- [5] Méthodes d'Evaluation du risque cardiovasculaire global. ANAES septembre 2004 <http://www.sfhta.org/pdf/RisqCV-ra.pdf>
- [6] Recommandations et rapport de l'HAS à propos du traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HTA_2005_recos.pdf
- [7] Haut Comité de la santé publique. La santé en France. Paris: La Documentation Française;2002.
- [8] Beck F, Legleye S, Pretti-Watel P. Enquête sur les représentations, opinions et perceptions sur les produits psychoactifs (enquête EROPP). Paris: OFDT; 2003.
- [9] Appel LJ. effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control:main results of the PREMIER clinical trial. JAMA 2003;289(16):2083-93.