

NOVEMBRE 2016

Revue du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL



Dapagliflozine (Forxiga®)
dans le traitement du diabète de type 2

Edoxaban (Lixiana®)
un nouvel anticoagulant oral

Carte blanche : les nouveaux anticoagulants
oraux

GRAPA 2016



Objectifs en prévention cardiovasculaire

Pradaxa®

dabigatran etexilate



www.pradaxa.be



COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, C. LIETAER, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

M. BUYSSCHAERT

► Président par intérim de l'AMA-UCL

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

► C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT,
O.S. DESCAMPS, J.P. FELIX, I. ISTASSE,
J.M. MALOTEAUX, A. PASQUET,
D. VANTHUYNE

Comité de lecture :

► M. BUYSSCHAERT M.P. HERMANS E. SOKAL
B. BOLAND F. HOUSSIAU C. SWINE
Y. BOUTSEN J. JAMART D. TENNSTEDT
CH. BROHET P. LALOUX J.P. THISSEN
E. COCHE M. LAMBERT B. TOMBAL
I. COLIN J. LEBACQ D. VANPEE
CH. DAUMERIE CH. LEFEBVRE D. VANTHUYNE
L. DELAUNOIS, B. LENGELÉ G. VERELLEN
O. DESCAMPS A. LUTS J.C. YOMBI
O. DEVUYST D. MAITER
S.N. DIOP J.M. MALOTEAUX
J. DONCKIER L. MAROT
A. FERRANT J.L. MEDINA
J.L. GALA D. MOULIN
A. GEUBEL R. OPSOMER
P. GIANELLO D. PESTIAUX
M. GRAF V. PREUMONT
PH. HANTSON C. REYNAERT
V. HAUFROID PH. SELVAIS

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT

► président

D. VANTHUYNE

► trésorier

O.S. DESCAMPS

► secrétaire

Administrateurs :

► O.S. DESCAMPS J. MELIN D. VANTHUYNE
D. DU BOULLAY R.J. OPSOMER FR. ZECH
C. HERMANS A. PASQUET
M. LAMBERT D. VANPEE

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

Il vous donne accès à la revue et au site Internet (login et mot de passe)

- Etudiants, jeunes promus, Macs : 55€ TVAC
- site Internet + app' mobile ios et Android : 95€ TVAC
- Médecins : 110€ TVAC

COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE

► Louvain Médical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles

Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80

E-mail : isabelle.istasse@uclouvain.be

ING - IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

ISSN : 0024-6956

TVA BE 0445.001.455

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ► Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63

E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

Louvain Médical est également accessible sur l'internet à l'adresse suivante :

www.louvainmedical.be

Les informations publiées dans Louvain Médical ne peuvent être reproduites par aucun procédé, en tout ou en partie, sans autorisation préalable écrite de la rédaction.

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi qu'aux assistants de 1^{re} et 2^e année.

ÉDITEUR RESPONSABLE

M. BUYSSCHAERT ► avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Bulletin mensuel du Secteur des Sciences de la Santé,
de l'Association des Médecins anciens étudiants,
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission
d'Enseignement Continu Universitaire

www.louvainmedical.be



SOMMAIRE

Novembre 2016

DIABÉTOLOGIE

La Dapagliflozine (Forxiga®) : un nouvel inhibiteur des SGLT-2

Quelle position dans le traitement moderne du diabète de type 2 ?

M. Buysschaert 543

HÉMATOLOGIE

Edoxaban (Lixiana®) : un nouvel anticoagulant oral ciblant le Facteur Xa au profit des patients en fibrillation atriale ou avec une maladie thrombo-embolique veineuse

C. Hermans 551

CARTE BLANCHE

Pourquoi les patients avec antécédents thrombo-emboliques veineux sous anti-vitamine K n'ont-ils pas droit aux nouveaux anticoagulants oraux ?

C. Hermans, C. Lambert 559

GRAPA - RÉUNION DU 26-11-2016

« Objectifs en prévention cardiovasculaire »

Pression artérielle

Introduction

A. Persu 561

Objectifs tensionnels chez l'hypertendu atteint d'une maladie rénale chronique

J.-P. Lengelé, A. Persu 563

GRAPA - RÉUNION DU 26-11-2016

« Objectifs en prévention cardiovasculaire »

Lipides

Prise en charge des dyslipidémies en matière de prévention cardiovasculaire

O.S. Descamps, P. Chenu 571

Objectifs lipidiques

P.C. Chenu 577

Approche thérapeutique des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire

O.S. Descamps 582

Polémique, intolérance, non adhérence et autres contrariétés autour de la prescription des statines ? Comment y faire face ?

O.S. Descamps 600

Réponse des associations belges au reportage d'ARTE « le bluff du cholestérol »

O.S. Descamps 609

Hypercholestérolémie familiale

O.S. Descamps 613

Diabète

Objectifs glycémiques en prévention cardiovasculaire

M.P. Hermans 624

Atteindre les objectifs glycémiques en prévention cardiovasculaire

M.P. Hermans 628

Hygiène de vie

Cholestérol et nutrition : Quels conseils diététiques pour quel impact ?

V. Maindix 631

Sevrage tabagique et prévention cardiovasculaire

V. Godding 639

Actualité médicale

« Nous sommes tous Charlie ! »

Quelles conséquences cardio-vasculaires ?

C. Scavée 646



LA DAPAGLIFLOZINE (FORXIGA®) : UN NOUVEL INHIBITEUR DES SGLT-2 QUELLE POSITION DANS LE TRAITEMENT MODERNE DU DIABÈTE DE TYPE 2 ?

Martin Buysschaert

Louvain Med 2016; 135 (9): 543-549

Les inhibiteurs des transporteurs SGLT-2 sont une classe de médicaments glucorétiques qui amènent en parallèle d'une réduction de l'hémoglobine glycatée une perte pondérale et une amélioration de la tension artérielle chez des patients diabétiques de type 2. La dapagliflozine (Forxiga®) est un nouvel inhibiteur SGLT-2, disponible en Belgique depuis octobre 2016. Le but de l'article est de proposer une revue de la littérature récente analysant l'ensemble des effets de Forxiga® par rapport à un placebo ou à certains comparateurs actifs. Les résultats mettent en évidence un bénéfice clinique de Forxiga® sur le plan glycémique, pondéral et tensionnel. Les effets secondaires sont essentiellement des infections urinaires ou génitales très modérées. En Belgique, Forxiga® peut être administré en bi – ou trithérapie, y compris en association avec l'insuline basale.

EDOXYBAN (LIXIANA®) : UN NOUVEL ANTICOAGULANT ORAL CIBLANT LE FACTEUR XA AU PROFIT DES PATIENTS EN FIBRILLATION ATRIALE OU AVEC UNE MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE

Cédric Hermans

Louvain Med 2016; 135 (9): 551-558

L'Edoxaban (Lixiana®) est un nouvel anticoagulant oral inhibant le facteur Xa de la coagulation sanguine et récemment validé tant dans le traitement de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) que la prévention des accidents thrombotiques artériels liés à la fibrillation atriale non valvulaire (FANV). Cet article se propose de revoir les résultats des deux larges études (Hokusai-VTE et Engage) qui ont validé ce nouvel anticoagulant dans ces deux indications. Ces études cliniques démontrent sans ambiguïté l'efficacité et la bonne tolérance de ce nouvel anticoagulant oral dans ces deux indications par rapport aux anticoagulants classiques. Elles établissent surtout le rôle d'une posologie standard de 60 mg d'Edoxaban administrée une fois par jour et démontrent l'intérêt et l'efficacité d'une réduction à 30 mg par jour chez certains patients à risque d'accumulation. Cet article résume également les principales propriétés de l'Edoxaban qui devrait s'imposer comme un agent anticoagulant prometteur pour les patients avec MTEV ou FANV.

OBJECTIFS TENSIONNELS CHEZ L'HYPERTENDU ATTEINT D'UNE MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

Jean-Philippe Lengelé, Alexandre Persu

Louvain Med 2016; 135 (9): 563-569

L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire majeur dans le monde. En Belgique, l'insuffisance rénale chronique est principalement d'origine diabétique ou hypertensive. En cas de maladie rénale chronique, le traitement antihypertenseur a pour but de ralentir le déclin de la fonction rénale et de réduire la survenue d'événements cardiovasculaires. Un objectif tensionnel <140/90-85 mmHg est recommandé chez l'insuffisant rénal chronique, avec un bénéfice additionnel probable à <130/80 mmHg chez les hypertendus présentant une protéinurie pathologique. Il est trop tôt pour juger si l'étude SPRINT va ramener la cible tensionnelle <120/80 mmHg chez ces patients.

PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES EN MATIÈRE DE PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE

Olivier S. Descamps, Patrick Chenu

Louvain Med 2016; 135 (9): 571-575

La prise en charge du profil lipidique en prévention des maladies cardiovasculaires a évolué au cours de ces 20 dernières années et chaque nouvelle recommandation apporte ses propositions pour améliorer encore le pronostic de nos patients. Les dernières recommandations de 2016 s'alignent assez bien sur celles de 2011 répétant l'importance de corriger d'abord le cholestérol LDL en utilisant en première ligne les statines. Les nouveautés consistent en une meilleure précision dans la définition des cibles pour le cholestérol LDL chez les patients à très haut risque et pour le cholestérol non HDL chez les patients à risque modéré. Elles renforcent également la nécessité d'associer l'ézétimibe à la statine pour atteindre ces cibles. Depuis quelques années toutefois, la bonne implémentation de ces recommandations se voit menacée par diverses polémiques remettant en question l'innocuité et l'utilité des traitements par statine. Enfin, avec l'arrivée de nouveaux traitements par anticorps monoclonaux anti-PCSK9, l'hypercholestérolémie familiale redevient un sujet d'actualité. Ces nouveaux traitements, en parallèle avec

les traitements plus classiques, permettront d'enfin corriger les taux de LDL-C sévèrement élevés depuis la naissance de ces patients. Cet article introduit brièvement ces points avant leur examen plus détaillé point par point dans les articles suivant de cette édition du Louvain Médical.

OBJECTIFS LIPIDIQUES

Patrick C. Chenu

Louvain Med 2016; 135 (9): 577-581

L'objectif lipidique est fonction du niveau de risque cardiovasculaire du patient. Les patients en prévention secondaires sont tous à "très haut risque". Pour les patients en prévention primaire il faut calculer le risque à l'aide de la table "SCORE" sauf pour certains qui seront classifiés sans calcul vu l'importance des facteurs de risque cardiovasculaire ou des maladies associées. Le risque SCORE calculé sera modulé par le taux de HDL-Cholestérol, l'existence d'antécédents familiaux significatifs et d'autres paramètres physiques, biologiques et de mode de vie. En fonction de la classe de risque, l'objectif lipidique est défini ainsi que l'intensité du traitement pour y parvenir.

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DES DYSLIPIDÉMIES EN PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE

Olivier S. Descamps

Louvain Med 2016; 135 (9): 582-599

Les dernières recommandations publiées en août 2016 par les sociétés européennes d'athérosclérose et de cardiologie ont clarifié les moyens thérapeutiques à mettre en œuvre pour atteindre les cibles lipidiques établies en fonction du risque cardiovasculaire. Les recommandations diététiques mettant l'accent sur la réduction des acides gras saturés et l'augmentation des produits céréaliers, légumes, fruits et poissons restent indispensables pour une bonne approche préventive des maladies cardiovasculaires. Leurs bénéfices vont au-delà de leurs effets mesurables sur le profil lipidique. Si insuffisantes, elles seront suivies par l'addition d'un médicament chez les patients à risque élevé. Chez les patients à risque très élevé (coronarien, diabétique, insuffisant rénaux par exemple), l'addition d'un médicament n'attendra toutefois pas la compliance diététique. Une statine sera le médicament de première ligne pour réduire le LDL-cholestérol et sera choisie et prescrite à la dose nécessaire pour atteindre la cible prédéterminée. L'ézetimibe pourra appuyer la statine pour atteindre ces cibles ou en cas d'intolérance à des doses élevées de statine. Les traitements de deuxième ligne incluant l'addition à la statine d'ézetimibe, de fibrates ou d'oméga 3 seront destinés à corriger le non HDL-cholestérol. L'arrivée et le remboursement de nouveaux médicaments viendront compléter ces outils thérapeutiques.

POLÉMIQUE, INTOLÉRANCE, NON ADHÉRENCE ET AUTRES CONTRARIÉTÉS AUTOUR DE LA PRESCRIPTION DES STATINES ? COMMENT Y FAIRE FACE ?

Olivier S Descamps

Louvain Med 2016; 135 (9): 600-608

La prescription de médicaments hypolipémiants, particulièrement des statines a été marquée ces dernières années par diverses polémiques qui remettent en question les croyances des patients en la justification, l'innocuité et l'utilité de ce traitement. Les médecins sont aussi confrontés régulièrement à des plaintes de patients, spécialement, de type musculo-articulaire qu'ils tendent à attribuer très facilement à leur traitement par statine. Tout cela a fait grossir ces dernières années le nombre de patients qui abandonnent leur traitement parfois sans avis médical. La survenue d'effet indésirable causé ou non par le médicament et l'installation de telles croyances chez un patient constituent de véritables défis pour le médecin d'aujourd'hui. Au point que certains n'hésitent pas à dire qu'il faut du courage pour prescrire une statine et se confronter à ce contre-courant public. Face à ces problèmes, cet article tente de répondre aux accusations de ces polémiques et évoque quelques recommandations que peut utiliser un médecin pour tenter de remettre en route le traitement de son patient.

HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

Olivier S. Descamps

Louvain Med 2016; 135 (9): 613-620

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une des maladies génétiques mortelles les plus fréquentes, touchant plus de 25.000 Belges. Elle est responsable de taux sévèrement élevés de cholestérol (> 300mg/dl) depuis la naissance et d'un risque dramatiquement précoce de complications vasculaires, cardiaques ou cérébrales dès l'âge de 30 ans chez les hommes, et 40 ans chez les femmes. Avec un diagnostic précoce et un traitement adéquat, idéalement commencé dès l'enfance, il est possible toutefois d'éviter toute complication cardiovasculaire.

OBJECTIFS GLYCÉMIQUES EN PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE

Michel P. Hermans

Louvain Med 2016; 135 (9): 624-627

Quel que soit le type de diabète, le but du contrôle glycémique est de prévenir les complications microvasculaires. En-dehors de situations aiguës de décompensation métabolique, l'appréciation de ce contrôle est essentiellement basée sur la détermination du taux actuel et antérieur de l'HbA1c et la documentation de la survenue d'hypoglycémies. Récemment, la Sécurité Sociale a mis à disposition des patients diabétiques de type 1 la mesure continue du glucose interstitiel par capteur sous-cutané. Cette avancée thérapeutique amène à devoir considérer de nouvelles statistiques et objectifs glycémiques, basés sur ces profils glycémiques ambulatoires, dont notamment le concept de temps passé dans la zone-cible.

ATTEINDRE LES OBJECTIFS GLYCÉMIQUES EN PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE

Michel P. Hermans

Louvain Med 2016; 135 (9): 628-630

Pour tout type de diabète, le but du contrôle glycémique est de prévenir les complications microvasculaires. La rapidité du déclin fonctionnel de la cellule β déterminera la progressivité et la rapidité d'instauration des mesures hygiéno-diététiques, complétées de monothérapie orale, de bithérapie, de trithérapie orale et/ou injectable, et finalement d'insuline basale ou basale+prandiale. Toutes les classes thérapeutiques actuellement commercialisées sont utilisables seules, ou en combinaison, avec une préférence pour les médicaments à neutralité pondérale, non-hypoglycémiantes, sans effet délétère sur la cellule β , et ayant éventuellement démontré un bénéfice additionnel au plan macrovasculaire.

CHOLESTÉROL ET NUTRITION : QUELS CONSEILS DIÉTÉTIQUES POUR QUEL IMPACT ?

Véronique Maindix

Louvain Med 2016; 135 (9): 631-636

Le LDL-C représente une cible prioritaire dans la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires. Plusieurs interventions diététiques montrent des résultats significatifs de baisse du taux sérique de LDL-C : le remplacement des graisses athérogènes par des graisses insaturées, la prise quotidienne d'aliments enrichis en stérols/stanols végétaux, la consommation d'une portion de fruits oléagineux non salés, l'augmentation des aliments riches en fibres visqueuses et le contrôle du cholestérol alimentaire chez les grands absorbeurs. Considérés séparément, les résultats semblent modestes. Si on associe les mesures diététiques proposées, les résultats sont cumulés et la diminution du taux de LDL-C peut atteindre -20% à -30%. Cela présente un intérêt en prévention primaire, et également pour des groupes cibles à plus haut risque cardiovasculaire, tout en augmentant la qualité nutritionnelle de l'alimentation.

SEVRAGE TABAGIQUE ET PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE

Véronique Godding

Louvain Med 2016; 135 (9): 639-645

Arrêter de fumer est la mesure de prévention cardiovasculaire la plus efficace pour un fumeur. L'arrêt tabagique est associé à une diminution du risque d'accident cardiovasculaire, d'HTA, en améliorant le profil lipidique et inflammatoire. Arrêter de fumer diminue le risque de diabète 2 et est associé à un meilleur contrôle et une diminution du risque de complications du diabète. Arrêter de fumer améliore la condition physique et peut permettre une diversification du régime alimentaire. Il est important d'intégrer la prise en charge du tabagisme actif et passif dans la gestion du risque cardiovasculaire, en utilisant la règle des 5A.

« NOUS SOMMES TOUS CHARLIE ! » QUELLES CONSÉQUENCES CARDIO-VASCULAIRES ?

Christophe Scavée

Louvain Med 2016; 135 (9): 646-654

Les maladies cardio-vasculaires restent la première cause de décès naturel dans le monde. A côté des facteurs de risque traditionnels, il y a le stress, source sous-estimée d'événements cardiaques. Parmi les causes de stress il y a les catastrophes naturelles, le terrorisme. Ce dernier s'est installé en Europe. Une étude révèle qu'après les attaques de Charlie Hebdo à Paris, le nombre de morts subites, d'hospitalisations pour événements cardiovasculaires était en forte augmentation. Des statistiques similaires furent observées aux USA après les attentats de 2001 à New-York, à Los Angeles après un tremblement de terre. Les effets néfastes du stress doivent être mieux identifiés afin de minimiser son impact sur la santé des individus.

La Dapagliflozine (Forxiga®) : un nouvel inhibiteur des SGLT-2

Quelle position dans le traitement moderne du diabète de type 2 ?

Martin Buyschaert

DAPAGLIFLOZIN
(FORXIGA®), a novel SGLT2
inhibitor:

What's its place in the modern
management of Type 2
diabetes?

SGLT2 inhibitors, when administered to patients with Type 2 diabetes, result in an improved glycemic control, which is attributable to the agents' glucuretic effect, in addition to weight loss and reduced blood pressure. Dapagliflozin (Forxiga®), a new SGLT2 inhibitor, has been available in Belgium since October 2016. This article sought to review recent scientific data from controlled trials assessing dapagliflozin versus placebo or active comparators in Type 2 diabetic patients. Forxiga® was found to be associated with a reduction in HbA1c, along with weight loss and decreased blood pressure levels. The reported adverse events included mild urinary and genital infections. In Belgium, Forxiga® is approved for use in a dual- or triple-therapy regimen, also in combination with basal insulin.

KEY WORDS

Type 2 diabetes, treatment, dapagliflozin,
HbA1c, weight, blood pressure, heart, kidney

Les inhibiteurs des transporteurs SGLT-2 sont une classe de médicaments glucorétiques qui amènent en parallèle d'une réduction de l'hémoglobine glycatée une perte pondérale et une amélioration de la tension artérielle chez des patients diabétiques de type 2. La dapagliflozine (Forxiga®) est un nouvel inhibiteur SGLT-2, disponible en Belgique depuis octobre 2016. Le but de l'article est de proposer une revue de la littérature récente analysant l'ensemble des effets de Forxiga® par rapport à un placebo ou à certains comparateurs actifs. Les résultats mettent en évidence un bénéfice clinique de Forxiga® sur le plan glycémique, pondéral et tensionnel. Les effets secondaires sont essentiellement des infections urinaires ou génitales très modérées. En Belgique, Forxiga® peut être administré en bi – ou trithérapie, y compris en association avec l'insuline basale.

Que savons-nous à ce propos ?

Les SGLT-2 inhibiteurs (ou gliflozines) sont une nouvelle classe médicamenteuse efficace dans le traitement du diabète de type 2.

Que nous apporte cet article ?

Il démontre, sur base d'une revue de la littérature récente, l'intérêt de la dapagliflozine (Forxiga®) en termes de contrôle glycémique, pondéral et tensionnel chez le sujet diabétique de type 2, qu'elle soit administrée isolément ou en combinaison avec d'autres agents antihyperglycémiants, y compris l'insuline.

What is already known about the topic?

SGLT2 inhibitors are a new class of drugs for the treatment of type 2 diabetes.

What does this article bring up for us?

Based on recent scientific data, this article clearly shows that dapagliflozin (Forxiga®), either alone or in combination with other antidiabetic agents, was associated with clear-cut benefits in terms of glycemic control, weight loss, and blood pressure levels.

INTRODUCTION

L'*International Diabetes Federation* recensait, en décembre 2015, 415 millions de personnes diabétiques dans le monde, soit une prévalence de 8.8 %. La majorité de ces malades (80-90 %) présentait un diabète de type 2 (non insulino-dépendant) (1). Par-delà ce constat épidémiologique – préoccupant –, il est aujourd'hui unanimement reconnu par la communauté scientifique qu'une hyperglycémie chronique chez ces sujets est associée au développement quasi inexorable de complications micro – et macrovasculaires et/ou neurologiques (2,3).

Ceci étant, un ensemble d'essais interventionnels a démontré, a contrario, qu'une « excellence glycémique », initiée dès le diagnostic de diabète, permettait d'éviter de telles lésions, y compris cardiovasculaires. Ce sont ces études, en particulier la *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) qui ont définitivement ancré le concept d'optimisation glycémique qui, décliné en termes d'hémoglobine glycatée (HbA1c), sacralisait une valeur cible inférieure ou égale à 7.0 %, même s'il y a aujourd'hui des « nuances » dans le contexte d'une « personnalisation » de la prise en charge (4,5).

Pour atteindre cet objectif, les praticiens disposent en 2016 d'une palette riche en médicaments hypoglycémisants efficaces. Eu égard à leur mode d'action et à leurs effets pluriels, les inhibiteurs des transporteurs SGLT-2 (pour *sodium-glucose cotransporter-2*) occupent désormais dans le traitement du diabète de type 2 une position privilégiée (5). La dapagliflozine (Forxiga®) est un nouvel SGLT-2 inhibiteur disponible en Belgique depuis le 1 octobre 2016.

Sur base d'une revue exhaustive de la littérature récente analysant les différents effets et résultats de Forxiga®, nous nous proposons, dans cet article, de vérifier son intérêt clinique – et sa place à part entière dans l'algorithme thérapeutique du diabète de type 2.

MODE D'ACTION PRINCIPAL DES GLIFLOZINES

Le rein exerce un rôle physiologique essentiel dans l'homéostasie glucidique. D'une part, il est à la fois producteur (au niveau du cortex) et consommateur (au niveau médullaire) de glucose. D'autre part, les tubules contournés proximaux ont la capacité de réabsorber le glucose sanguin filtré chaque jour par les glomérules (180 à 200 g). Ce mécanisme « d'épargne » permet ainsi à l'organisme de conserver le glucose en empêchant sa perte (« fuite ») urinaire. Le seuil rénal est défini par la capacité maximale de réabsorption tubulaire de glucose. Physiologiquement, il est de l'ordre de 180 à 200 mg/dl. Ceci signifie que tant que la glycémie plasmatique ne dépasse pas 180 à 200 mg/dl, le glucose filtré est intégralement réabsorbé – et la glycosurie négative. En revanche, si la glycémie dépasse 180 à 200 mg/dl, il y a « saturation » de cette capacité de réabsorption – et en conséquence glycosurie.

Cette réabsorption du glucose est effectuée par deux « cotransporteurs » spécifiques sodium-dépendants SGLT-2 et SGLT-1. Les vecteurs SGLT-2 sont présents dans la partie initiale des tubes contournés et responsables de 90 % de cette réabsorption. Les SGLT-1 sont des transporteurs de plus faible capacité localisés dans la partie plus distale des tubes contournés et responsables de la « récupération » des 10 % de glucose tubulaire résiduel.

En cas de diabète de type 2, il existe une augmentation du glucose filtré (eu égard à l'hyperglycémie) mais aussi une surexpression tubulaire anormale des transporteurs SGLT-2, ce qui amène une absorption accrue de ce glucose – et donc une élévation du seuil rénal à environ 250 mg/dl. Cette anomalie physiopathologique contribue *per se* à l'hyperglycémie chronique du patient diabétique et à la « pérennisation » d'une glucotoxicité avec ses conséquences délétères en termes d'utilisation périphérique du glucose et de sécrétion d'insuline.

Les gliflozines sont une nouvelle classe de médicaments qui inhibent les transporteurs SGLT-2, et en conséquence, la réabsorption tubulaire du glucose. En d'autres termes, ils réduisent le seuil rénal et favorisent ainsi une excrétion accrue de glucose dans les urines (de l'ordre de 70 g/j) avec, comme résultat immédiat, une réduction de la glycémie plasmatique. Cet effet glucorétique est associé à une perte calorique d'environ 280 kcal/j (4 kcal par gramme de glucose « uriné »). Par leur mode d'action, les gliflozines provoquent également une natriurie qui diminue la charge hydrosodée de l'organisme avec, en aval, une réduction des pressions artérielles (6).

Par rapport aux autres médicaments utilisés dans le traitement du diabétique de type 2, l'effet hypoglycémiant des SGLT-2 est ainsi totalement indépendant de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. Il est lié directement à la glycémie « ambiante ». Par ce mécanisme original, les gliflozines seront donc actives à tous les stades d'évolution de la maladie. Il y a d'ailleurs convergence de très nombreux articles scientifiques dans le champ des gliflozines pour mettre en évidence les bénéfices de ces médicaments sur le contrôle glycémique, la perte pondérale avec réduction de la masse grasse (et non de la masse maigre) et la diminution des pressions artérielles systolique et diastolique aux différents stades d'évolution du diabète.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES COLLATÉRAUX ET LEURS CONSÉQUENCES SUR LE CŒUR ET LE REIN

Le mode d'action – original – des gliflozines au niveau rénal est associé à une (légère) réduction de l'insulinosécrétion par les cellules B (par abaissement de la glycémie) et à une augmentation modeste des taux de glucagon plasmatique (7,8). La modification subséquente dans le réseau veineux portal du rapport « insuline-glucagon » donne lieu à une utilisation préférentielle des graisses par rapport aux glucides, ce qui aboutit à une production d'acides gras libres et, en très petites quantités, de corps cétoniques.

Ces derniers, en particulier le β -hydroxybutyrate, deviennent un « carburant » privilégié (« *superfuel* »), en particulier pour le muscle cardiaque. C'est par ce « shift » physiopathologique que Ferranini *et al.* (8) et d'autres (9) expliquent le « spectaculaire » bénéfice cardiovasculaire des SGLT-2 inhibiteurs, démontré directement par les résultats de l'étude EMPA-REG en 2015 (10,11).

Sur le plan rénal, il est intéressant de mentionner que l'essai EMPA-REG a également mis en évidence chez le patient diabétique de type 2 un bénéfice clinique en termes d'évolution de la néphropathie, quelle que soit la filtration glomérulaire à l'inclusion. Une détérioration de la fonction rénale en cours d'étude n'a en effet été constatée que chez 12.7 % des patients traités par empagliflozine vs. 18.8 % sous placebo (Hazard Ratio [HR]: 0.61 [95 % CI : 0.53-0.70]). Des bénéfices comparables ont été observés dans cette étude pour d'autres paramètres rénaux comme l'évolution vers la macroalbuminurie, le doublement de la créatinine plasmatique ou le recours à la dialyse pendant la période de suivi (12). Ils pourraient faire suite aux actions « systémiques » déjà décrites des SGLT-2 inhibiteurs, mais aussi, plus spécifiquement, à un effet « intrarénal », avec vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule et diminution subséquente de la pression intraglomérulaire, liée à l'activation d'une boucle de rétrocontrôle (dans la macula densa) par l'excès d'apport de sodium urinaire (9,13).

FORXIGA® EN TANT QU'ETEL

La dapagliflozine (Forxiga®) est un inhibiteur très sélectif des transporteurs SGLT-2 (14). Depuis son approbation en Europe en 2012 et aux USA en 2014, Forxiga® a fait l'objet de très nombreuses études ayant inclus plus de 20 000 patients diabétiques de type 2 ! (15-26). La littérature « dapagliflozine » est donc particulièrement riche en données cliniques, tant dans le cadre d'essais randomisés et contrôlés (Tableau 1) que dans celui d'études observationnelles.

Ferrannini *et al.*, dès 2010, avaient déjà mis en évidence sous dapagliflozine dans une cohorte de 485 sujets diabétiques de type 2 en équilibre glycémique médiocre malgré un traitement hygiéno-diététique, une réduction de l'HbA1c de - 0.89 % et une perte pondérale de -3.16 kg. Cette amélioration était significativement plus importante que celle observée sous placebo (- 0.23 % et -1.19 kg respectivement) (16).

Par la suite, plusieurs études ont évalué les effets de la dapagliflozine dans le cadre d'un traitement combiné, après échec d'une monothérapie. Associée à la metformine, la dapagliflozine (aux doses de 2.5, 5 et 10 mg/j) amenait, à nouveau, après 24 semaines de traitement, une réduction de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et une perte pondérale plus importante que le placebo (17). De plus, ces données étaient corroborées après deux ans : HbA1c : -0.78 vs. +0.02 % ($p < 0.0001$) ; glycémie à jeun : -1.36 vs. -1.07 mmol/l ($p = 0.0012$) et poids : -1.74 vs. +1.36 kg ($p < 0.0001$) sous dapagliflozine (10 mg) et placebo respectivement (18) (Tableau 1). Cette étude mettait aussi en évidence

une diminution des pressions artérielles systolique et diastolique, respectivement de 5.1 et de 1.8 mmHg sous gliflozines vs. -0.2 et - 0.1 mmHg sous placebo (17). Des résultats comparables en termes d'HbA1c et de glycémie à jeun ont été rapportés par Rosenstock *et al.* sous pioglitazone (≥ 30 mg/j) et dapagliflozine (5 et 10 mg/j) par rapport à un schéma pioglitazone et placebo (19).

Les données de Strojek *et al.* sont également en phase avec les résultats précédents. Elles montrent que l'ajout de dapagliflozine aux doses de 2.5, 5 et 10 mg/j au glimépiride (4 mg/j) amène aussi, après 24 semaines, une réduction plus importante de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids qu'un placebo (Tableau 1) (20).

Nauck *et al.* (21,22) et Del Prato *et al.* (23) ont évalué l'efficacité de la dapagliflozine dans un modèle combinant la metformine à la dapagliflozine vs. un comparateur actif, le glipizide, au cours d'un suivi de quatre années. Comme indiqué dans le Tableau 1, il n'y avait pas de différence significative (non infériorité démontrée) en termes d'HbA1c après 52 et 104 semaines de suivi. Par contre, après 208 semaines, Del Prato *et al.* ont constaté une différence d'HbA1c de 0.30 % entre le groupe dapagliflozine (-0.10 %) et le groupe placebo (+0.20 %). La perte de poids a aussi été significativement plus marquée tout au long de l'étude *princeps* et de ses extensions sous dapagliflozine vs. glipizide (Δ : -4.38 kg après 4 ans). Les auteurs ont également retrouvé une réduction plus importante de la pression artérielle systolique sous dapagliflozine vs. le sulfamide (Δ : -3.67 mmHg après 4 ans). Enfin, comme anticipé, il y a eu davantage d'épisodes d'hypoglycémie sous glipizide (51 % des patients) que sous Forxiga® (5.4 %) (23).

Des résultats comparables en termes d'HbA1c, de glycémie à jeun et d'évolution pondérale ont été rapportés sous dapagliflozine (vs. placebo) dans le cadre d'une trithérapie orale, par exemple en ajout à une association [metformine et saxagliptine] (24).

Comme illustré dans le tableau 1, il a aussi été observé sous dapagliflozine (2.5, 5 ou 10 mg/j) administrée en ajout à l'insuline (≥ 30 U/j avec ou sans hypoglycémisants oraux), un bénéfice additionnel en termes de réduction de l'HbA1c et de perte de poids tant après 24 qu'après 104 semaines de traitement, par rapport à un placebo, sans qu'il n'y ait eu dans le groupe « intervention » d'augmentation de la dose totale d'insuline ou du risque d'hypoglycémie (25,26).

L'ensemble de ces résultats « dapagliflozine add on » ont été confirmés dans une méta-analyse récente de 12 essais : elle a, de fait, retrouvé une diminution globale de l'HbA1c sous dapagliflozine de 0.52 %, de la glycémie à jeun de 1.13 mmol/l et du poids de 2.10 kg (27).

Il est intéressant de mentionner que les études observationnelles ont corroboré les données des essais contrôlés randomisés avec le constat récurrent d'une réduction de l'HbA1c de 0.80 à 1.16 %, d'une perte pondérale de 2.5 à 4.6 kg et d'une baisse de la pression artérielle systolique de 2.3 mmHg (28).

Tableau 1. Évolution de l'HbA1c et du poids sous dapagliflozine (10 mg/j) dans les principales études en mono - et bithérapie ou combinée à l'insuline chez le diabétique de type 2

	Δ HbA1c (%)				Δ Poids (kg)			
Durée de l'étude avec extension (semaines)	24	48-52	102-104	208	24	48-52	102-104	208
En monothérapie								
P•	-0.23-	—	—	—	-2.19	—	—	—
D••	0.89*	—	—	—	-3.16*	—	—	—
En bithérapie								
metformine + P	-0.30	—	+0.02	—	-0.90	—	+1.36	—
metformine + D	-0.84*	—	-0.78*	—	-2.90*	—	-1.74*	—
pioglitazone +P	-0.42	-0.54	—	—	+1.64	+2.99	—	—
pioglitazone + D	-0.97*	-1.21	—	—	-0.14	+0.69	—	—
sulfamide + P	-0.13	—	—	—	-0.72	—	—	—
sulfamide + D	-0.82*	—	—	—	-2.26*	—	—	—
metformine + sulfamide	—	-0.52	-0.18	+0.20	—	+1.4	+1.18	+0.73
metformine + D	—	-0.52°	-0.35°	-0.10°	—	-3.2*	-3.89*	-3.65*
Combiné à l'insuline (hypoglycémiant oraux)								
+ P	-0.39	—	-0.4	—	+0.43	—	+1.83	—
+ D	-0.96*	—	-0.8*	—	-1.61*	—	-1.60*	—

•P= placebo ••D= Dapagliflozine (Forxiga®) ; ° non infériorité ; * statistiquement significatif

EFFETS CARDIOVASCULAIRES

Eu égard aux effets pluriels de la dapagliflozine sur le contrôle glycémique, le poids et la pression artérielle, en particulier systolique, il est *a priori* raisonnable d'évoquer un éventuel bénéfice cardiovasculaire (CV), comme déjà démontré sans équivoque pour l'empagliflozine dans l'étude EMPA-REG (10).

En 2016, nous disposons pour la dapagliflozine d'une méta-analyse colligeant 21 études qui impliquent 9 339 patients diabétiques de type 2, avec ou sans risque cardiovasculaire. En résumé, ce travail n'a montré sous dapagliflozine aucune augmentation du risque cardiovasculaire en termes d'objectif primaire combinant [décès cardiovasculaires, infarctus myocardique, accident vasculaire cérébral et angor instable] par rapport aux groupes contrôles (placebo ou comparateur actif). Il existe même une tendance à la réduction de ce risque puisque le HR était de 0.77 [95 % CI : 0.54-1.10] pour l'ensemble de la population et de 0.80 [0.53-1.22] pour les patients aux antécédents CV. Cette méta-analyse met aussi en évidence l'homogénéité des résultats pour tous les paramètres CV évalués, et ceci tant pour les sujets avec que sans passé CV (15). Cela étant, c'est l'étude DECLARE (pour *Dapagliflozine Effects on Cardiovascular Events*) qui a

inclus plus de 17 000 diabétiques en prévention primaire ou secondaire qui devrait permettre, demain, de confirmer ces résultats encourageants et le bénéfice CV éventuel de Forxiga®.

EFFETS SECONDAIRES SYSTÉMIQUES

La tolérance clinique de Forxiga® est globalement excellente. Cela étant, les effets indésirables sont ceux décrits pour les gliflozines en général. Il s'agit essentiellement d'infections urinaires et/ou surtout génitales. Leur fréquence, variable en fonction de la durée des essais, est indiquée dans le Tableau 2. Leur prise en charge se fait par un traitement classique. Il existe dans toutes les études une nette prédominance féminine tant pour les infections urinaires que génitales. Le plus souvent cependant, ces infections sont très modérées et n'ont mené qu'exceptionnellement à un arrêt du traitement par gliflozines.

Les symptômes liés à la diurèse osmotique et/ou à la déplétion volémique ne sont que très rarement rapportés sous Forxiga®, y compris chez les sujets âgés. (29)

Les hypoglycémies sous Forxiga® sont très peu fréquentes et attribuées – logiquement – à l'association aux

Tableau 2. Infections urinaires et génitales sous dapagliflozine dans quatre études à court et long terme

	INFECTIONS URINAIRES				INFECTIONS GÉNITALES			
	Placebo	Dapagliflozine			Placebo	Dapagliflozine		
		2.5	5	10 mg		2.5	5	10 mg
Bailey et al. [24 sem] (17)	8 %	4 %	7 %	8 %	5 %	8 %	13 %	9 %
Rosenstock et al. [24 sem] (19)	7.9 %	—	8.5 %	5 %	2.9 %	—	9.2 %	8.6 %
Bailey et al. [102 sem] (18)	8 %	8 %	8.8 %	13.3 %	5.1 %	11.7 %	14.6 %	12.6 %
Wilding et al. [102 sem] (26)	5.6 %	8.4 %	→	13.8 %	3.0 %	7.4 %	→	14.3 %

sulfamides ou à l'insuline. Dans le champ lipidique, comme pour les autres gliflozines, une augmentation modeste des LDL-cholestérol couplée à celle plus marquée du HDL-cholestérol a été rapportée. Enfin, aucune altération de la densité osseuse et/ou des marqueurs du *turn-over* osseux n'a été mentionnée après deux années de traitement par Forxiga® (30,31).

PLACE DES GLIFLOZINES DANS L'ARBRE DÉCISIONNEL DE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Comme indiqué dans l'algorithme publié par l'Association Américaine du Diabète (5), les gliflozines occupent aujourd'hui une position validée dans le traitement du diabète de type 2.

En Belgique (Tableau 3), la prescription de Forxiga® (10 mg/j) est autorisée et remboursée en « bithérapie » chez des sujets diabétiques de type 2 en association avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant/glinide, s'il y a intolérance au biguanide, à condition que l'HbA1c

se situe entre 7.0 et 9.0 % et que la filtration glomérulaire soit supérieure à 60 ml/min/1.73m².

Forxiga® peut également être prescrit en « trithérapie », en association avec une combinaison [metformine et sulfamide (ou glinide)], dans le même contexte de déséquilibre glycémique (HbA1c $\geq 7.0 \leq 9.0$ %) ou avec une « insuline basale » (NPH, glargine), associée à au moins un antidiabétique oral.

La prolongation d'un traitement par Forxiga® (après 224 jours) n'est autorisée que si l'HbA1c est inférieure ou égale à 7.5 % ou a baissé d'au moins 0.5 % par rapport à la valeur de départ et qu'il y ait eu, sous Forxiga®, une perte pondérale.

Forxiga®, comme les autres gliflozines, doit être évitée *a priori* chez des diabétiques traités par diurétiques de l'anse et/ou à risque important de déplétion volémique. La prudence s'impose donc logiquement chez les personnes âgées fragiles. Eu égard aux données cliniques, il apparaît également raisonnable d'éviter les gliflozines, en particulier chez les femmes, en présence d'antécédents d'infections urinaires et/ou génitales récurrentes.

Tableau 3. Critères de remboursement du Forxiga® en Belgique

Chez des patients (≥ 18 ans) avec un eGFR > 60 ml/min/1.73m ² et un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c ≥ 7.0 et 9.0%) par des mesures hygiéno-diététiques et (1) un traitement préalable (pendant au moins 3 mois) par un (ou deux) antidiabétique(s) oral (oraux) à la dose maximale ou (2) (pendant au moins 6 mois) par une insuline basale	
Bithérapie	Avec la metformine
	Avec un sulfamide hypoglycémiant (ou le repaglinide)
Trithérapie	Avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (ou le repaglinide)
Avec une insuline basale	NPH ou glargine (100 ou 300 U/ml) et au moins 1 antidiabétique oral

En conclusion, au vu de leur effet antihyperglycémique couplé à une perte pondérale et à une amélioration des chiffres de tension artérielle démontré dans des études à court et à (très) long terme, les gliflozines occupent en 2016 une place validée dans la démarche thérapeutique du diabète de type 2. Cette stratégie est d'autant plus logique que les effets indésirables de ces médicaments sont (très) limités.

Les SGLT-2 inhibiteurs avec, depuis octobre 2016 Forxiga®, apparaissent donc comme un progrès « rationnel » qui doit permettre, dans le cadre d'une politique d'individualisation thérapeutique, un contrôle métabolique optimisé – et, *in fine*, la prévention des complications chroniques, en particulier micro – et macrovasculaires.

RÉFÉRENCES

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, Sixth Edition. Update 2014..
2. Buysschaert M. *Diabétologie Clinique*, 4e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
3. Buysschaert M, S. Sadikot. Le diabète en Belgique et dans le monde : quo vadis ? *Louvain Med* 2016 ; 135 (1) : 21-22.
4. Holman RR, Paul SK, Angelyn Bethel M, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-1589.
5. American Diabetes Association. Glycemic Targets in Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): S52-S59.
6. Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose cotransport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010 Mar 5;70(4):377-85.
7. Hattersley AT, Thorens B. Type 2 Diabetes, SGLT2 Inhibitors, and Glucose Secretion. *N Engl J Med* 2015 Sep 3;373(10):974-6.
8. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care* 2016 Jul;39(7):1108-14.
9. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 2016 Jul;39(7):1115-22.
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
11. Buysschaert M. L'empagliflozine (Jardiance ®), un nouvel hypoglycémiant dans le traitement du diabète de type 2, diminue aussi le risque cardiovasculaire : analyse d'une étude Princeps. *Louvain Med* 2015 ; 134 (8): 403-408
12. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jul 28;375(4):323-34.
13. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016 Sep 6;134(10):752-72.
14. Rizzo M1, Al-Busaidi N, Rizvi AA. Dapagliflozin therapy in type-2 diabetes: current knowledge and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2015 Feb;16(3):281-4.
15. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016 Feb 19;15:37.
16. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010 Oct;33(10):2217-24.
17. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010 Jun 26;375(9733):2223-33.
18. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 2013 Feb 20;11:43.
19. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012 Jul;35(7):1473-8.
20. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 52-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011 Oct;13(10):928-38.
21. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011 Sep;34(9):2015-22.
22. Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, Rohwedder K, Langkilde AM, Sugg J, Parikh SJ. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014 Nov;16(11):1111-20.

RÉFÉRENCES

23. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, Parikh S. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab* 2015 Jun;17(6):581-90.
24. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B, et al. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015 Nov;38(11):2009-17.
25. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012 Mar 20;156(6):405-15.
26. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2014 Feb;16(2):124-36.
27. Sun YN, Zhou Y, Chen X, Che WS, Leung SW. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014 Apr 7;4(4):e004619.
28. Wilding JP, Bailey CJ, Rigney U, Blak B, Beekman W, Emmas CE. Changes in HbA1c and weight in type 2 diabetes patients initiating dapagliflozin treatment in routine UK primary care. Poster 737.51st EASD 2015, Stockholm.
29. Fioretto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, Yavin Y, Johnsson E, Parikh S. Long-Term Safety of Dapagliflozin in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Phase IIb/III Studies. *Drugs Aging* 2016 Jul;33(7):511-22.
30. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012 Nov;14(11):990-9.
31. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014 Feb;16(2):159-69.

CORRESPONDANCE

Pr (ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Cliniques universitaires UCL Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique

Université catholique de Louvain
Faculté de médecine et médecine dentaire
E-mail: martin.buysschaert@uclouvain.be

DOI: 2016-065 Data de demissão: setembro 2016

Edoxaban (Lixiana®) : un nouvel anticoagulant oral ciblant le Facteur Xa au profit des patients en fibrillation atriale ou avec une maladie thrombo-embolique veineuse

Cédric Hermans

Edoxaban (Lixiana®): a new factor Xa-inhibiting oral anticoagulant for patients with atrial fibrillation or venous thromboembolic disease

Edoxaban (Lixiana®) is a novel factor Xa-inhibiting oral anticoagulant that has recently been validated both for the treatment of venous thromboembolism (VTE) and for the prevention of arterial thrombotic events associated with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). This article aims at reviewing the results of the two large studies (HOKUSAI-VTE and ENGAGE-AF) that validated this new anticoagulant in these two indications. These clinical studies clearly demonstrated the efficacy and tolerability of this new oral anticoagulant in both indications as compared to conventional anticoagulants. They especially established the role of a standardised dose of 60 mg edoxaban administered once daily and demonstrated the value and effectiveness of a dose reduction to 30 mg daily in some patients at risk of accumulation. This article also summarizes the main properties of edoxaban, which should establish itself as a promising anticoagulant for patients with VTE or NVAF.

KEY WORDS

Oral anticoagulants, edoxaban, venous thromboembolic disease, venous thrombosis, pulmonary embolism, atrial fibrillation

L'edoxaban (Lixiana®) est un nouvel anticoagulant oral inhibant le facteur Xa de la coagulation sanguine et récemment validé tant dans le traitement de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) que dans la prévention des accidents thrombotiques artériels liés à la fibrillation atriale non valvulaire (FANV). Cet article se propose de revoir les résultats des deux larges études (HOKUSAI-VTE et ENGAGE-AF) qui ont validé ce nouvel anticoagulant dans ces deux indications. Ces études cliniques démontrent sans ambiguïté l'efficacité et la bonne tolérance de ce nouvel anticoagulant oral dans ces deux indications par rapport aux anticoagulants classiques. Elles établissent surtout le rôle d'une posologie standard de 60 mg d'edoxaban administrée une fois par jour et démontrent l'intérêt et l'efficacité d'une réduction à 30 mg par jour chez certains patients à risque d'accumulation. Cet article résume également les principales propriétés de l'edoxaban qui devrait s'imposer comme un agent anticoagulant prometteur pour les patients avec MTEV ou FANV.

INTRODUCTION

La fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) représentent les deux indications majeures justifiant l'instauration d'un traitement anticoagulant oral. Introduits au cours des dernières années, de nouveaux anticoagulants oraux, inhibant de façon directe et ciblée soit le facteur Xa (FXa) soit le facteur IIa (thrombine), se sont imposés comme des agents thérapeutiques de choix pour ces deux indications soit en première intention soit en remplaçant un antivitamine K. Il s'agit du dabigatran (Pradaxa®), du rivaroxaban (Xarelto®) et de l'apixaban (Eliquis®) [1-4]. S'y ajoute aujourd'hui l'edoxaban (Lixiana®), un inhibiteur du FXa récemment validé tant chez les patients en FANV qu'avec une MTEV dans le cadre respectivement des vastes études cliniques ENGAGE-AF et HOKUSAI [5;6].

Cet article se propose de synthétiser, d'analyser, d'interpréter et surtout de traduire en recommandations pratiques pertinentes les résultats des principales études qui concernent ce nouvel anticoagulant oral dont le corps médical appréciera la qualité des essais cliniques, les atouts et les avantages.

EDOXYBAN ET MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE : L'ÉTUDE HOKUSAI-VTE

Le rôle et les propriétés de l'edoxaban dans la prise en charge de la MTEV ont été évalués dans le cadre de l'étude HOKUSAI-VTE publiée dans le New England Journal of Medicine [5].

L'étude HOKUSAI-VTE, ainsi nommée en hommage au peintre japonais Katsushika Hokusai, est une étude randomisée en double-aveugle conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'edoxaban par rapport au traitement classique (HBPM ou HNF et relais par warfarine) dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) proximale (à partir de la veine poplitée) et de l'embolie pulmonaire (EP). L'étude HOKUSAI-VTE a été menée de janvier 2010 à octobre 2012, dans 439 centres répartis dans 37 pays.

PROTOCOLE DE L'ÉTUDE

Étaient éligibles pour l'étude les patients de 18 ans ou plus, présentant une TVP symptomatique impliquant la veine poplitée, fémorale ou iliaque ou une EP symptomatique (avec ou sans TVP associée). Les critères d'exclusion de l'étude étaient définis tel qu'il suit : contre-indications à l'héparine ou à la warfarine, plus de 48h d'héparine à dose anticoagulante, prise de plus d'une dose d'AVK, cancer justifiant un traitement par héparine au long cours, autre indication d'anticoagulation par warfarine, traitement par acide acétylsalicylique (AAS) > 100 mg ou bithérapie antiplaquettaire, insuffisance rénale caractérisée par une clairance de créatinine < 30 ml/min.

De façon originale, tous les patients ont initialement été traités, en ouvert, par une HBPM (enoxaparine) ou une héparine non fractionnée durant au moins 5 jours (durée médiane : 7 jours). L'edoxaban ou la warfarine étaient, au contraire, administrés en double aveugle et double placebo. L'edoxaban (ou le placebo) a été débuté, après l'arrêt du traitement initial par héparine, à la dose de 60 mg/j, en une prise quotidienne avec ou en dehors des repas. Pour les patients à plus haut risque hémorragique, la dose a été réduite de moitié (30 mg/jour), à savoir les patients présentant une clairance de créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min (6-7%), un poids ≤ 60 kg (12-13%), ou encore, ceux qui prenaient parallèlement un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, l'edoxaban étant un substrat de ce transporteur (au total près de 18% des patients ont reçu une dose réduite). Au contraire, la warfarine (ou le placebo) a été débutée en même temps que l'héparine, en visant des valeurs de l'INR entre 2 et 3. Le traitement par héparine n'a été interrompu qu'après obtention de 2 valeurs d'INR dans la fourchette thérapeutique.

Les patients ont été traités pour une période d'anticoagulation minimale de 3 mois. Après 3 mois, les praticiens ont pu adapter la durée du traitement anticoagulant en fonction de leur jugement clinique, de l'évolution des recommandations internationales ou de la préférence des patients. Tous les patients ont

été suivis pendant 12 mois au total, quelle que soit la durée du traitement anticoagulant, permettant ainsi une comparaison du suivi entre les groupes.

Les critères de jugement primaires d'efficacité étaient les suivants : incidence de récurrences d'événements thromboemboliques veineux symptomatiques, définies comme un critère composite incluant les TVP ou les EP fatales ou non. Les critères de jugement secondaires d'efficacité étaient les critères de jugement primaires et les décès d'origine cardiovasculaire ou autre. Le critère de jugement principal de sécurité était l'incidence de saignements cliniquement significatifs, c'est-à-dire nécessitant l'intervention du médecin ou l'arrêt du traitement ou perturbant les activités habituelles du patient, que ce saignement soit majeur (nécessitant une transfusion ≥ 2 unités) ou non majeur cliniquement significatif. Le bénéfice clinique net était défini sur base du taux de récurrence de MTEV symptomatique et de saignements majeurs.

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS INCLUS

Un total de 8292 patients ont été recrutés, parmi lesquels 4921 (60%) présentaient une TVP, et 3319 (40%) une EP. L'âge moyen était de 55 ans chez les premiers, et 57 ans chez les seconds. On note la présence de 9-10% de patients avec des antécédents de cancer dans les deux groupes, tandis que le taux d'accidents thrombo-emboliques non provoqués ou idiopathiques était de l'ordre de 65%.

Chez les patients ayant une EP, des analyses ont été réalisées dans des sous-groupes prédéfinis en fonction de la présence d'une dysfonction ventriculaire droite. Celle-ci a été définie par un taux de N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) à l'inclusion ≥ 500 pg/ml et un rapport diamètre VD/VG (Ventricule Droit/Ventricule Gauche) ≥ 0,9 évalué par un examinateur indépendant par CT-scan. Parmi les patients victimes d'une EP, une proportion importante soit 35% des patients présentaient une dysfonction ventriculaire droite.

En pratique, 40% des patients ont été traités durant 12 mois. On note que chez les patients traités par la warfarine, l'INR était situé dans la fourchette thérapeutique 63,5% du temps (17,6% > 3 et 18,9% < 2). S'agissant de l'edoxaban, une observance d'au moins 80% a été constatée chez 99% des patients.

RÉSULTATS : UNE NON-INFÉRIORITÉ DÉMONTRÉE

En ce qui concerne l'efficacité, les principaux résultats sont résumés dans le tableau 1. Les données confirment clairement la non-infériorité du traitement par edoxaban par rapport au traitement par Warfarine. Le taux de récurrence était en effet de 3,2% dans le groupe edoxaban et 3,5% dans le groupe warfarine (non-infériorité de l'edoxaban).

Tableau 1. Résultats de l'étude HOKUSAI-VTE – Prévention des récives thrombotiques

	Edoxaban (n=4118)	Warfarine (n=4122)	HR [IC95%]	P de non infériorité
Evènements sur toute la période d'étude	3,2%	3,5%	0,89 [0,70-1,13]	<0,001
Evènements sous traitement	1,6%	1,9%	0,82 [0,60-1,14]	<0,001
TVP index (période d'étude)	3,4%	3,3%	1,02 [0,75-1,38]	
TVP index (période sous traitement)	1,9%	2%	0,96 [0,64-1,42]	
EP index (période d'étude)	2,8%	3,9%	0,73 [0,50-1,06]	
EP index (période sous traitement)	1,1%	1,8%	0,60 [0,34-1,08]	

Parmi les patients avec EP et dysfonction VD (NT-proBNP > 500 pg/mL), 3,3% d'évènements sont survenus durant l'étude dans le groupe traité par edoxaban, contre 6,2% dans le groupe warfarine (HR : 0,52 ; [0,28-0,98]). Lorsque la dysfonction VD a été établie par CT-scan, le HR est de 0,42 ([0,15-1,20]). Chez les patients traités par une dose réduite de 30 mg/j d'edoxaban, par rapport à des patients similaires sous warfarine, 3% ont récidivé contre 4,2% (le HR d'évènement 0,73 ([0,42-1,26])).

UN PROFIL DE SÉCURITÉ HÉMORRAGIQUE TOUT À FAIT FAVORABLE

En ce qui concerne la sécurité hémorragique durant la période sous traitement, les résultats sont détaillés dans le tableau 2. On a relevé 8,5% de saignements significatifs (majeurs ou non) dans le groupe edoxaban et 10,3% dans le groupe warfarine ($p = 0,004$ pour supériorité de l'edoxaban). Il n'y avait toutefois pas de différence pour les saignements majeurs (1,4% sous edoxaban et 1,6% sous warfarine). Dans le groupe traité par 30 mg d'edoxaban, l'incidence de saignement cliniquement significatif était de 7,9% versus 12,8% sous warfarine. On note finalement l'observation de 5 saignements intracrâniens non fatals dans le groupe edoxaban, contre 18, dont 6 fatals, dans le groupe warfarine.

ENSEIGNEMENTS DE L'ÉTUDE HOKUSAI-VTE

Après l'apixaban dans l'étude AMPLIFY, le dabigatran dans l'étude RECOVER, et le rivaroxaban dans l'étude EINSTEIN, un nouveau NACO entre en scène et démontre son efficacité et son profil de sécurité dans le cadre du traitement aigu de la MTEV.

Chez près de 5000 patients présentant une thrombose veineuse profonde (TVP) et 3300 patients victimes d'une embolie pulmonaire (EP), l'étude HOKUSAI-VTE montre la non-infériorité du traitement par HBPM/HNF et relais par edoxaban par rapport au traitement standard (HBPM/HNF-warfarine) en ce qui concerne l'efficacité, et une supériorité sur le risque hémorragique du moins en ce qui concerne les risques de saignement intra-crânien et fatal (pas d'effet significatif en ce qui concerne les saignements majeurs).

Il s'agit une étude menée avec une très grande rigueur méthodologique et dont les résultats sont sans aucun doute très pertinents. Le recours à une phase initiale d'héparinothérapie pourrait être considéré comme une limite d'HOKUSAI-VTE. Compte tenu de l'acceptation générale et de la confiance dans un traitement parentéral initial, l'initiation par l'héparine a encouragé les investigateurs à enrôler une proportion importante de patients avec des accidents thromboemboliques veineux sévères. L'étude HOKUSAI-VTE se caractérise en

Tableau 2. Résultats de l'étude HOKUSAI-VTE – Accidents hémorragiques

	Edoxaban (n=4118)	Warfarine (n=4122)	HR [IC95%]	P de supériorité
Saignement majeurs + cliniquement significatifs	8,5%	10,3%	0,81 [0,71-0,94]	0,0004
Saignements majeurs	1,4%	1,6%	0,84 [0,59-1,21]	0,35

effet par la sévérité des accidents thromboemboliques, près de 40% des TVP affectant la veine ilio-fémorale ou la veine fémorale commune et près de 45% des EP étant qualifiées d'anatomiquement étendues (plus de 25%). De nombreux cliniciens hésitent en effet actuellement à traiter un accident thromboembolique veineux sévère d'emblée par un nouvel anticoagulant oral et privilégient un traitement initial par HBPM largement validé. Ceci explique probablement la proportion des patients avec accidents sévères inclus dans l'étude HOKUSAI-VTE.

L'étude HOKUSAI-VTE a également clairement validé l'intérêt d'une réduction de posologies d'un nouvel anticoagulant chez les patients davantage à risque hémorragique compte tenu d'une altération de la fonction rénale, d'un faible poids ou d'une co-médication avec un inhibiteur puissant de la glycoprotéine-P. En termes de durée de traitement, si elle était de minimum 3 mois, une durée fixe n'a pas été imposée à tous les patients qui ont bénéficié d'une durée variable et flexible de 3 à 12 mois, en moyenne de 7 mois. Ceci reflète la réalité de la pratique et la durée souvent variable de traitement anticoagulant dont bénéficient les patients. Soulignons également la qualité de l'anticoagulation obtenue chez les patients traités par AVKs contribuant à la validité de la comparaison, l'excellent degré de compliance des patients et le nombre très limité de patients perdus au cours de l'étude (11 au total sur un effectif initial de plus de 8000 patients).

Dans le groupe traité pour EP sévère, l'edoxaban a clairement démontré sa supériorité par rapport à la warfarine. Ceci confirme la difficulté de gérer l'anticoagulation par AVK en cas d'EP massive, responsable d'une congestion hépatique. Ces résultats démontrent surtout l'intérêt d'avoir recours à des anticoagulants dont l'effet pharmacocinétique et pharmacodynamique est plus prévisible chez les patients avec une EP sévère.

En termes de sécurité, l'étude HOKUSAI-VTE démontre clairement la supériorité de l'edoxaban par rapport aux AVKs, y compris dans le groupe traité par une plus faible dose, par une réduction du taux de saignements intra-crâniens et fatals (mais non significative en ce qui concerne les saignements majeurs).

Malgré ces forces, cette étude laisse quelques questions sans réponses. Même si cela ne fait pas partie des critères d'évaluation classiques dans ce type d'étude, il aurait été utile de faire en sorte que les patients bénéficient d'une évaluation par imagerie (Echo-doppler veineux ou scintigraphie V/P) en fin de traitement pour démontrer objectivement la résolution des thrombi. Ce type de démarche est de plus en plus fréquent en routine clinique. Il serait également utile de bénéficier des résultats d'une étude de prévention secondaire au long cours, comparant l'efficacité d'une faible dose d'edoxaban par rapport au placebo ou à une faible dose d'aspirine dans la prévention prolongée des récides après une phase de traitement curatif de plusieurs mois. Les bénéfices de l'edoxaban pour le traitement des accidents thrombo-emboliques veineux survenant dans un contexte de cancer actif doivent encore être démontrés. L'étude HOKUSAI-VTE n'a finalement pas inclus de patients avec une TVP distale,

qui représentent une importante proportion des patients pris en charge en médecine générale. Finalement, même si une anticoagulation initiale par HBPM est bienvenue chez les patients pris en charge avec une maladie sévère en milieu hospitalier, il serait utile de définir les modalités d'anticoagulation (posologie) et les critères de sélection des candidats pouvant bénéficier d'une monothérapie par l'edoxaban, bien plus facile à manipuler en ambulatoire et en médecine générale.

EDOXYBAN ET FIBRILLATION ATRIALE : L'ÉTUDE ENGAGE-AF

L'étude ENGAGE-AF (Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation), a comparé une dose de 60 mg et une dose de 30 mg d'edoxaban 1x/j avec la warfarine chez des sujets en FANV à risque modéré à sévère d'accident thrombo-embolique.

PROTOCOLE

Pas moins de 1.393 centres répartis dans 46 pays ont pris part à cette étude de phase III, randomisée et en double aveugle, dont la phase d'inclusion a eu lieu entre novembre 2008 et novembre 2010. Une clairance estimée de la créatinine inférieure à 30 ml/min constituait un critère d'exclusion. La dose de warfarine était ajustée de manière à obtenir un INR entre 2 et 3. La dose d'edoxaban, qu'il s'agisse de la dose élevée (60 mg) ou de la dose faible (30 mg), était réduite de moitié lorsque la clairance estimée de la créatinine était située entre 30 et 50 ml/min, lorsque le poids corporel était égal ou inférieur à 60 kg et en cas de prise concomitante d'un inhibiteur puissant de la glycoprotéine-P.

Le critère principal d'évaluation retenu pour apprécier l'efficacité était l'incidence combinée des accidents vasculaires cérébraux, ischémiques ou hémorragiques, et des embolies systémiques. Le critère principal d'évaluation sur le plan de la sécurité était le taux de saignements majeurs, ces derniers étant définis en se basant sur les critères de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (6).

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS INCLUS

Un total de 21.105 patients ont été randomisés dont 7036 dans le groupe warfarine, 7035 dans le groupe edoxaban forte dose (60 mg réduite à 30 mg chez 1784) et 7034 dans le groupe edoxaban faible dose (30 mg réduite à 15 mg chez 1785 patients).

Dans cette étude 5251 patients ont finalement reçu une dose de 60 mg, 7033 une dose de 30 mg et 1785 une dose de 15 mg. Si une majorité des patients a reçu une dose de 30 mg, tous ces patients ne sont pas comparables. En effet, 5249 patients ont dès le début de l'étude été assignés par randomisation au bras de traitement à faible dose (30 mg) et leur dose n'a pas été réduite à 15 mg parce

qu'ils ne présentaient pas au minimum un des 3 critères de réduction détaillés ci-dessus (insuffisance rénale, faible poids, utilisation concomitante d'un inhibiteur de glycoprotéine-P). S'y sont rajoutés 1784 patients initialement assignés à une dose de 60 mg mais dont la posologie a été réduite compte tenu d'un des critères de réduction de dose. La population de patients de l'étude traitée par une dose de 30 mg/jour est donc hétérogène et son analyse doit tenir compte de cet aspect.

L'âge médian des patients était de 72 ans. Le score CHADS2 moyen était de 2,8. La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 907 jours, le suivi médian de 2,8 ans. Le nombre de sujets qui ont terminé l'étude sans interruption de traitement a été moins élevé dans le groupe warfarine (n = 2.420) que dans le groupe edoxaban à dose élevée (n = 2.621) et que dans le groupe edoxaban à dose faible (n = 2.673), la différence étant significative lorsqu'on compare les deux doses d'edoxaban avec la warfarine (P < 0,001).

Dans le groupe warfarine, le temps médian en zone thérapeutique représentait 68,4% de la période de traitement, le temps moyen en représentait 64,9%. Le pourcentage de données manquantes est extrêmement faible, puisqu'il n'est que de 0,5%.

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ENGAGE-AF

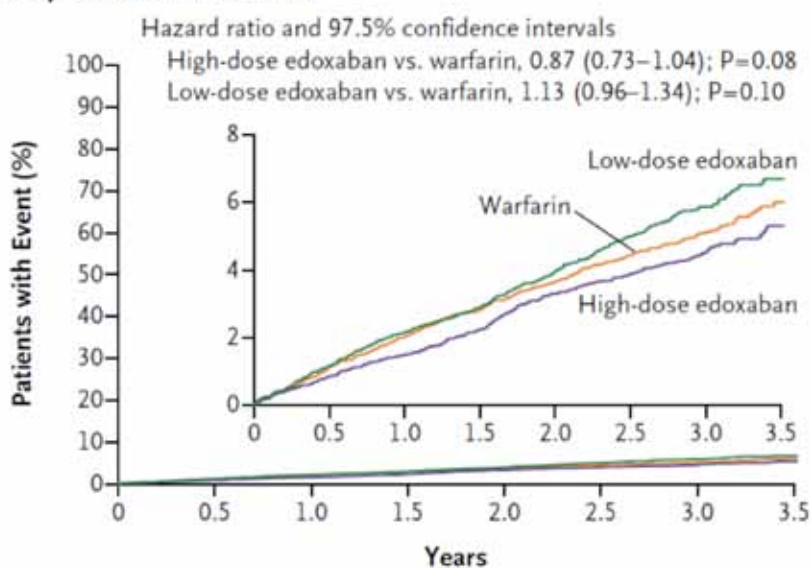
Durant la période de traitement le taux d'accidents vasculaires cérébraux et d'embolies systémiques a été de 1,5%/an dans le groupe warfarine et de 1,18% dans le groupe edoxaban 60 mg 1x/j (HR 0,79 (0,63-0,99), P < 0,001 pour la non-infériorité). Il a été de 1,61% dans le bras edoxaban 30 mg/j (HR 1,07 (0,87-1,31), P = 0,005 pour la non-infériorité). L'analyse pré-spécifiée de supériorité montre une tendance en faveur de la dose élevée d'edoxaban par rapport à la warfarine: taux annualisé pour le critère principal d'évaluation de 1,57% pour l'edoxaban 60 mg 1x/j et de 1,80% pour la warfarine: HR 0,87 (0,73-1,04; P = 0,08).

L'incidence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques est comparable chez les patients traités par edoxaban 60 mg 1x/j et chez ceux qui sont traités par warfarine. Elle est toutefois plus élevée pour l'edoxaban 30 mg 1x/j que pour la warfarine. Suite à ce résultat, le dosage 30 mg 1x/j (réduit à 15 mg 1x/j chez les patients présentant l'un des 3 critères de réductions de dose) n'a pas été soumis pour approbation auprès de l'EMA. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques est

Figure 1.

Courbes de Kaplan-Meier pour le critère principal d'efficacité et le critère principal de tolérance. Le panneau A montre le taux d'évènements cumulés pour les : AVC ou em-bolie systémique survenus dans la population en intention de traiter (tous les patients ayant été randomisés) durant l'ensemble de la période de suivi (c'est-à-dire démarrant au moment de la randomisation et jusqu'à la fin de la période de traitement en double aveugle) ; les données issues de l'ensemble de la période de suivi plutôt que de la seule période de traitement ont été utilisées dans les analyses de supériorité ayant trait à l'efficacité. Le panneau B montre le critère principal de tolérance, c'est-à-dire les saignements majeurs, définis selon les critères de la Société internationale de Thrombose et d'Hémostase, dans la population de tolérance pendant la période de traitement. La courbe de Kaplan-Meier a été tracée sans exclure les interruptions de traitement. Les schémas intérieurs présentent les mêmes données sur une échelle agrandie.

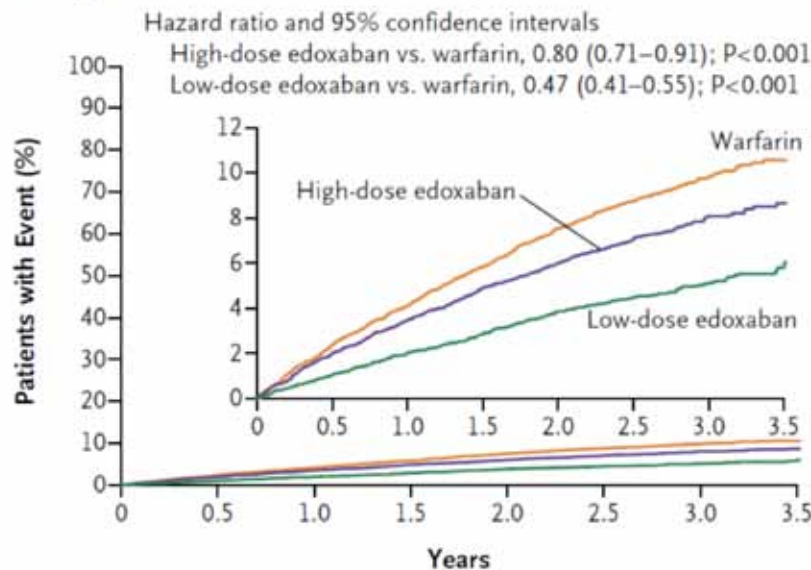
A Stroke or Systemic Embolic Event



No. at Risk

Warfarin	7036	6798	6615	6406	6225	4593	2333	536
High-dose edoxaban	7035	6816	6650	6480	6283	4659	2401	551
Low-dose edoxaban	7034	6815	6631	6461	6277	4608	2358	534

B Major Bleeding



No. at Risk

Warfarin	7012	6116	5630	5278	4941	3446	1687	370
High-dose edoxaban	7012	6039	5594	5232	4910	3471	1706	345
Low-dose edoxaban	7002	6218	5791	5437	5110	3635	1793	386

significativement moindre pour les deux doses d'edoxaban comparées avec la warfarine (Figure 1).

Le taux annualisé de saignements majeurs est de 3,43% avec la warfarine et de 2,75% avec la dose élevée d'edoxaban (HR 0,80; 0,71-0,91; $P < 0,001$). Il est de 1,61% avec la dose faible d'edoxaban (HR 0,47; 0,41-0,55; $P < 0,001$). Le bénéfice en sécurité de l'edoxaban par rapport à la warfarine s'étend à tous les types d'hémorragies : saignements mettant en jeu le pronostic vital, hémorragies intracrâniennes, saignements majeurs et saignements non majeurs mais cliniquement significatifs (Figure 1).

L'incidence annuelle des hémorragies intracrâniennes est de 0,39% pour l'edoxaban 60 mg, de 0,26% pour l'edoxaban 30 mg et de 0,85% pour la warfarine. Pour les saignements mortels, elle est de, respectivement, 0,21% pour l'edoxaban 60 mg, de 0,13% pour l'edoxaban 30 mg et de 0,38% pour la warfarine. La diminution par rapport à la warfarine est significative pour les deux doses d'edoxaban.

La seule exception concerne les saignements gastro-intestinaux majeurs. Ces derniers sont plus fréquents avec l'edoxaban 60 mg qu'avec la warfarine (taux annualisé de 1,51% versus 1,23%), mais plus fréquents avec la warfarine qu'avec l'edoxaban 30 mg (1,23% versus 0,82%).

L'edoxaban est associé à une réduction significative du taux annualisé de mortalité cardiovasculaire et à une augmentation, significative également, du bénéfice clinique net, paramètre englobant les décès toutes causes confondues, les AVC ou embolies systémiques ainsi que les saignements majeurs. Le taux annualisé pour ce

paramètre composite est significativement moindre chez les patients traités par edoxaban, à dose élevée ou faible.

L'ajustement de la dose d'edoxaban de 60 à 30 mg a été validé dans une sous-analyse qui a évalué les résultats des patients du bras de traitement 60 mg qui ont reçu effectivement 60 mg d'edoxaban 1x / jour (environ 5000 patients), et également les résultats des 1784 patients de ce bras de traitement qui ont effectivement reçu 30 mg d'edoxaban [7]. Cette étude conclut que la stratégie de réduction de dose prévient à la fois une concentration excessive de l'edoxaban et des risques hémorragiques excessifs. La modification de la dose d'edoxaban dans cette étude montre une efficacité relative conservée et une sécurité plus élevée. Cette réduction permet donc d'optimiser l'équilibre entre les événements ischémiques et hémorragiques.

ENSEIGNEMENTS DE L'ÉTUDE ENGAGE-AF

L'edoxaban à la dose quotidienne de 60 mg et réduite à 30 mg chez certains patients n'est pas inférieur à la warfarine en prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients en FANV à risque modéré à sévère. L'edoxaban permet par ailleurs de réduire de manière significative le risque d'hémorragies majeures et des saignements mettant en jeu le pronostic vital. Le bénéfice est également présent chez les patients pour lesquels une diminution de la dose s'est avérée nécessaire en raison d'une insuffisance rénale, d'un petit poids corporel ou de la prise concomitante d'un inhibiteur de la glycoprotéine P.

L'étude ENGAGE-AF a le mérite d'avoir évalué à large échelle plusieurs doses d'edoxaban à travers un large spectre (15 à 60 mg) sur base d'un processus de randomisation aveugle complété par le recours strict à une réduction de la posologie de moitié en présence de facteurs de risque d'accumulation. Il en ressort que la dose standard est de 60 mg, et celle-ci doit, au bénéfice du patient, être réduite de moitié en cas de facteur de risque d'accumulation de l'edoxaban.

L'étude ENGAGE-AF démontre aussi clairement que l'adoption d'emblée d'une faible dose de 30 mg doit être évitée et que le recours à des doses plus faibles de 15 mg est également inapproprié. Il s'agit d'informations critiques issues de cette étude si l'on tient compte du fait qu'un des grands défis de l'anticoagulation avec les nouveaux anticoagulants oraux est d'identifier individuellement la posologie la plus adéquate. Il est également important de souligner l'importance de l'effectif traité avec une

réduction active de la posologie (passage de 60 à 30 mg), ce qui différencie l'edoxaban des autres anti-Xa récemment validés.

Comme les autres anticoagulants ciblant le FXa, l'edoxaban même à la dose de 60 mg n'est pas supérieur à la warfarine pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, un atout que seul détient actuellement le Pradaxa® à la dose de 150 mg deux fois par jour. Cependant, à cette posologie de 150 mg, le Pradaxa® montre un profil de sécurité moins favorable. Comme les autres nouveaux anticoagulants oraux, l'edoxaban affiche sa supériorité par rapport aux AVK en termes de survenue d'accidents hémorragiques cérébraux alors que le risque d'hémorragie digestive est pour sa part accru.

Au-delà des résultats de l'étude ENGAGE-AF, l'edoxaban présente plusieurs atouts mis en lumière par le vaste programme de développement clinique que résume le tableau 3.

Tableau 3. Quels sont les atouts de l'edoxaban (Lixiana®) ?

1	Efficacité similaire à celle de la warfarine. Le traitement des patients par edoxaban montre une efficacité non-inférieure à celle de la warfarine. L'efficacité est maintenue dans le groupe des patients pour lesquels une dose réduite était nécessaire durant l'étude.
2	Un profil de tolérance favorable. L'edoxaban a démontré dans l'étude ENGAGE-AF-Timi 48 une diminution statistiquement significative des saignements majeurs par rapport à un traitement sous warfarine.
3	Utilisation simple et pratique : • via notamment la posologie en une prise unique journalière (choix de posologie qui se base sur les résultats d'une étude de phase II préalable, qui a comparé les posologies 2 fois /jour et 1x/jour et a montré une hausse des saignements avec les posologies en deux prises quotidiennes), • Lixiana® peut être pris avec ou sans prise de nourriture • très peu d'interactions médicamenteuses (moins de 4% d'interaction avec le Cytochrome P450) • les comprimés ne contiennent pas de lactose • une prise par jour
4	Une stratégie de réduction du dosage simple et la même dans les deux indications (FANV et TVP/EP) : réduction de 60 mg 1x/jour à 30 mg 1x/jour si un de ces trois critères est présent : ClCr entre 15 et 50 ml/min (les études ont toutefois exclu les patients avec une ClCr < 30 ml/min) – poids corporel ≤ 60 kg – traitement concomitant avec kétoconazole/dronédarone/ciclosporine/érythromycine. Dose d'edoxaban 60 mg 1x/jour recommandée pour les patients sous verapamil ou quinidine sauf si insuffisance rénale modérée à sévère associée (15-50 ml/min), poids corporel ≤ 60 kg ou prise d'un inhibiteur de la P-gp (kétoconazole/dronédarone/ciclosporine/érythromycine). Une tendance à une diminution de l'efficacité avec l'augmentation de la clairance de la créatinine a été observée avec l'edoxaban par rapport à un traitement par AVK bien géré. Chez les patients présentant une FANV et ayant une clairance de la créatinine élevée, l'edoxaban ne doit être utilisé qu'après une évaluation attentive du risque thromboembolique et hémorragique individuel.
5	Robustesse des études cliniques • les plus larges études réalisées chez ce type de patient • le plus long suivi • étude clinique où le traitement contrôle (warfarine) a été très bien réalisé (TTR > 63% pour les deux études) ; • choix du dosage optimal pour les études de phase III basé sur une étude préalable de phase II ; • plan de transition établi pour éviter les risques d'accident embolique lors de l'arrêt du traitement à l'étude ; • un seul patient dont les données ont été perdues lors de l'étude

CONCLUSIONS

Ces deux études cliniques démontrent sans ambiguïté l'efficacité et la bonne tolérance de ce nouvel anticoagulant oral dans ces deux indications par rapport aux anticoagulants classiques. Elles établissent surtout le rôle d'une posologie standard de 60 mg d'edoxaban

administrée une fois par jour et démontrent l'intérêt et l'efficacité d'une réduction à 30 mg par jour chez certains patients à risque d'accumulation. Cet article résume également les principales propriétés de l'edoxaban qui devrait s'imposer comme un agent anticoagulant prometteur pour les patients avec MTEV ou FANV.

RÉFÉRENCES

- 1 Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, *et al.* The Long-Term Multi-center Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation* 2013;128:237-243.
- 2 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- 3 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
- 4 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
- 5 Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, *et al.* Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1415.
- 6 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
- 7 Ruff CT1, Giugliano RP2, Braunwald E2, Morrow DA2, Murphy SA2, Kuder JF2, Deenadayalu N2, Jarolim P2, Betcher J3, Shi M4, Brown K4, Patel I4, Mercuri M4, Antman EM2. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2288-95.

CONFLITS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare avoir perçu des honoraires de consultation pour participation à des Advisory Boards et la rédaction d'articles scientifiques de la Société Daiichi-Sankyo.

CORRESPONDANCE

Pr. CÉDRIC HERMANS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Hématologie
Hémostase - Thrombose/hémophilie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Belgique

Pourquoi les patients avec antécédents thrombo-emboliques veineux sous anti-vitamine K n'ont-ils pas droit aux nouveaux anticoagulants oraux ?

Professeur Cédric Hermans, Docteur Catherine Lambert *

* Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie, Hémostase - Thrombose/hémophilie, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

Formidable succès thérapeutique des dernières années, désormais remboursés dans un nombre croissant d'indications, les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ou anticoagulant directs oraux (ADO) s'imposent comme les agents thérapeutiques de premier choix pour les patients devant bénéficier d'un traitement anticoagulant oral.

Il suffit d'avoir suivi quelques patients sous NACO pour être convaincu de leurs avantages majeurs et incontestables. Certes, ils ne sont pas dénués de risque hémorragique, d'ailleurs inhérent à tout anticoagulant. Cependant leur facilité d'utilisation, l'absence de monitoring, des adaptations posologiques aisées, le risque sans conteste moindre de complications hémorragiques notamment cérébrales par comparaison aux anti-vitamine K (AVKs), le nombre limité d'interférences médicamenteuses, la disponibilité d'un agent neutralisant tel que le Praxbind®, représentent autant d'atouts majeurs appréciés tant par le patient que par le corps médical.

Les candidats les plus nombreux aux NACO sont sans aucun doute les patients en fibrillation auriculaire (FA). La plupart des médecins, qu'ils soient généralistes ou spécialistes, ont désormais adopté et appris à bien utiliser les NACO dont ils maîtrisent les contre-indications (insuffisance rénale, valve cardiaque mécanique). La plupart des patients en FA sont d'ailleurs éligibles pour les NACO, qu'ils aient déjà présenté un accident thrombo-embolique ou qu'ils soient à risque tel qu'évalué par le score CHADS₂-VASc. Tous ces patients ont en commun un âge égal ou supérieur à 65 ans, une limite d'âge fixée par les critères de remboursement. Les NACO s'imposent donc comme l'anticoagulant de choix chez tout patient

en FA éligible à l'initiation d'une anticoagulation orale. En outre rien ne s'oppose à ce que tout patient en FA sous AVK même de longue date, indépendamment de la qualité de l'anticoagulation obtenue, soit switché vers un NOAC. Cela se comprend aisément si l'on tient compte des multiples avantages des NOACs détaillés ci-dessus.

Au-delà de la FA, la maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse et/ou embolie pulmonaire) représente actuellement la deuxième indication des NOACs. Dans ce contexte et tel que démontré par des études plus récentes, les NOACs font certainement aussi bien que les AVKs en termes d'efficacité antithrombotique et même beaucoup mieux si on considère le risque de complications hémorragiques.

Même si une grande patience a été requise, on peut se satisfaire que les NOACs sont désormais remboursés pour tout patient avec un épisode de TVP et/ou EP pour une période maximale de 1 an. Sur base de critères qui ont le mérite d'être relativement souples, ce remboursement peut être prolongé et renouvelé annuellement chez les patients candidats à une anticoagulation prolongée. Ceci constitue une avancée majeure pour tous les patients qui développent une TVP/EP et qui, comme les patients en FA, peuvent prétendre à une anticoagulation orale optimisée par un NOAC.

Les critères de remboursement ont toutefois oublié, sinon ignoré, de nombreux patients actuellement anticoagulés. Il s'agit de ces milliers de patients qui sont actuellement sous AVK de façon prolongée suite à la survenue dans le passé d'un ou de plusieurs accidents

thrombotiques veineux (thrombose veineuse et/ou embolie pulmonaire) justifiant une anticoagulation orale prolongée et survenus avant l'ère des NOACS.

Ces patients peuvent présenter une thrombophilie sévère (déficit en antithrombine par exemple), une thrombophilie mixte, des antécédents d'EP massive et/ou idiopathique, des antécédents d'accidents thrombotiques veineux récurrents, autant de circonstances justifiant une anticoagulation prolongée, parfois indéfinie. Tous ont en commun d'être sous AVK depuis des années.

Pour ces derniers, il n'y a actuellement aucune perspective de pouvoir bénéficier du remboursement d'un NOAC. Regrettable de les avoir oubliés. Plus regrettable encore de leur refuser systématiquement tout remboursement d'un NOAC. Les mutuelles sont généralement inflexibles et les sociétés pharmaceutiques ont mis une croix définitive sur leur programme d'usage compassionnel que certaines ont bien valorisé avant le remboursement pour introduire largement leurs molécules sur le marché.

L'injustice est grande. Alors qu'une patiente de 78 ans en FA a droit à un NOAC, alors qu'un patient de 71 ans en FA et sous AVK depuis 10 ans a droit au remplacement de son AVK par un NOAC, alors qu'une patiente qui présente une TVP du mollet après une chute a droit à un NOAC, un jeune homme de 28 ans qui a présenté une thrombose étendue de la veine cave inférieure à l'âge de 19 ans avec embolie pulmonaire massive, favorisée par un déficit familial en antithrombine et sous AVK depuis plus de 10 ans ne peut prétendre à un NOAC. Révoltant, à l'encontre de tout bon sens scientifique, ce patient est actuellement condamné à son AVK, à ses contraintes, ses interférences.

Il est temps de mettre fin à cette ségrégation et à cette injustice et de donner les mêmes chances à tous les patients devant bénéficier d'une anticoagulation orale prolongée. C'est un devoir de santé publique et une exigence médicale.



Objectifs en prévention cardiovasculaire

Ce numéro du *Louvain Médical* reprend le texte des conférences de la huitième réunion du GRAPA, prévue le samedi 26 novembre 2016 à l'Auditoire Central G du site de Louvain-en-Woluwe.

Fondé en 2007, le GRAPA (Groupe de Réflexion consacré A la Prévention de l'Athéromatose) réunit des spécialistes des Cliniques universitaires Saint-Luc (UCL) intéressés par le risque cardiovasculaire.

Ses objectifs prioritaires sont d'une part de diffuser des recommandations de bonne pratique concernant la prise en charge du risque cardiovasculaire, en particulier dans ses aspects multidisciplinaires et, d'autre part, d'organiser des réunions destinées aux médecins généralistes et spécialistes concernant des aspects « brûlants » ou complexes de la gestion du risque cardiovasculaire.

Cette année, le GRAPA a choisi de revisiter la question des objectifs en prévention cardiovasculaire à la lumière des études et recommandations récentes.

Les objectifs en prévention cardiovasculaire peuvent se résumer à quelques chiffres extraits des consensus internationaux.

Et pourtant, ces objectifs en apparence si simples ont été adoptés à l'issue de discussions d'experts parfois houleuses, qui varient selon le temps et le lieu, ce qui n'est pas sans générer un certain scepticisme chez le praticien, avec à la clef un risque d'inertie ou de laxisme thérapeutique.

Afin d'éviter ces écueils, la logique qui sous-tend ces recommandations doit être explicitée, en particulier en cas de changement dans ce qui était vu jusque-là comme « la règle ». Les « soldats » de la prévention cardiovasculaire que nous sommes doivent savoir contre quel ennemi ils se battent, avec quelles armes et pour quels résultats. Sous peine d'être démobilisés ou démotivés, ils doivent comprendre les changements de stratégie afin de les accompagner efficacement.

Outre les données scientifiques, le choix des objectifs thérapeutiques doit prendre en compte le rapport coût-efficacité, ainsi que l'acceptabilité et la faisabilité sur le terrain, en fonction de l'arsenal thérapeutique à notre disposition.

Au fil des articles, les experts déclineront cette problématique pour la pression artérielle, le cholestérol, l'HbA1c...

Après avoir discuté le « pourquoi », ils aborderont le « comment ». Quelle stratégie thérapeutique adopter pour rencontrer des objectifs thérapeutiques de plus en plus exigeants ? Quels médicaments ou associations de médicaments utiliser en première, puis en deuxième ligne ? Comment concilier efficacité, tolérabilité, adhérence thérapeutique et maîtrise des coûts ?

Au passage, ils aborderont la question débattue de la courbe en J, chacun sous l'angle de leur discipline. Le slogan « the lower the better », autrefois répété à satiété, parfois sans arguments solides est-il encore d'application ? Les différentes contributions devraient apporter des réponses nuancées et adaptées à chaque facteur de risque.

Ce survol des nouveautés en prévention cardiovasculaire sera complété par une revue des aspects diététiques (mythes et réalités des « aliments anti-cholestérol »), de la stratégie du sevrage tabagique et - *last but not least* - la présentation de données nouvelles concernant l'impact cardiovasculaire des grandes catastrophes collectives.

Nous espérons que ce numéro vous fera réfléchir et sera un guide utile dans votre pratique !

Pr. Alexandre PERSU
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Cardiologie
Pour le GRAPA

TRIPLIXAM[®]

COVERAM[®]

COVERSYL[®]

COVERSYL PLUS[®]

Preterax[®]



Objectifs tensionnels chez l'hypertendu atteint d'une maladie rénale chronique

Jean-Philippe Lengelé ^{(1) (2)}, Alexandre Persu ⁽¹⁾

Blood pressure targets in hypertensive patients with chronic kidney disease

Hypertension represents a major cardiovascular risk factor worldwide. In Belgium, chronic kidney disease is mainly related to either diabetes or hypertension. In patients with chronic kidney disease, the aim of antihypertensive therapy is to delay the decline in glomerular filtration rate and reduce cardiovascular event occurrence. Blood pressure targets <140/90-85mmHg are recommended in patients with chronic kidney disease, with likely added benefits when targeting blood pressure values <130/80mmHg for patients with hypertension and overt proteinuria. It is still too early to find out whether the SPRINT study will likely modify blood pressure targets to <120/80 mmHg for these patients.

KEY WORDS

hypertension, chronic kidney disease, proteinuria, targets, recommendations, cardiovascular morbidity and mortality, J-curve

L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire majeur dans le monde. En Belgique, l'insuffisance rénale chronique est principalement d'origine diabétique ou hypertensive. En cas de maladie rénale chronique, le traitement antihypertenseur a pour but de ralentir le déclin de la fonction rénale et de réduire la survenue d'évènements cardiovasculaires. Un objectif tensionnel <140/90-85 mmHg est recommandé chez l'insuffisant rénal chronique, avec un bénéfice additionnel probable à <130/80 mmHg chez les hypertendus présentant une protéinurie pathologique. Il est trop tôt pour juger si l'étude SPRINT va ramener la cible tensionnelle <120/80 mmHg chez ces patients.

Que savons-nous à ce propos ?

Traiter l'hypertension artérielle permet de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire. Les cibles tensionnelles à atteindre sont influencées par les évidences des grands essais cliniques randomisés contrôlés.

Que nous apporte cet article ?

Par rapport à des objectifs standards, un contrôle tensionnel plus strict doit démontrer un bénéfice certain en terme de protection cardiovasculaire avant de modifier une recommandation de bonne pratique.

What is already known about the topic?

Treating hypertension reduces both cardiovascular morbidity and mortality. Blood pressure targets are based on evidence originating from large randomized and controlled trials.

What does this article bring up for us?

In comparison with conventional targets, a more strict blood pressure control should first be proven to be associated with cardiovascular benefits in terms of cardiovascular prevention before allowing us to modify evidence-based practices.

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire (RCV) majeur et un réel problème de santé publique. A l'échelle mondiale, on dénombre environ un milliard d'hypertendus avec une prise en charge globale qui reste insatisfaisante sur le plan préventif, diagnostique et thérapeutique. Dans le cas de la Belgique, un adulte sur quatre est hypertendu, et un hypertendu traité sur deux n'atteint pas les cibles tensionnelles recommandées (1). A titre d'exemple, nous rappelons brièvement dans la table 1 les principaux objectifs de pression artérielle (PA) proposés en 2013 par l'« European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology » (ESH/ESC) (1,2).

Table 1 Objectifs tensionnels au cabinet de consultation et en ambulatoire selon la Société Européenne d'Hypertension* [2].

	PA systolique (mmHg)	PA diastolique (mmHg)
Mesures au cabinet		
Objectif général	<140	<90
Patients ≥ 80 ans	<150	<90
Patients diabétiques	<140	<85
Mesures ambulatoires		
Automesures à domicile	<135	<85
PA ambulatoire diurne	<135	<85
PA ambulatoire nocturne	<120	<70
PA moyenne de 24 heures	<130	<80

PA : pression artérielle ; *Les recommandations concernant les objectifs tensionnels au cabinet de consultation pour les patients avec une maladie rénale chronique sont développées dans la table 2.

POURQUOI DES RECOMMANDATIONS D'OBJECTIFS TENSIONNELS ?

Si l'on a bien démontré à partir de la fin des années 60 que le traitement de l'HTA réduisait de 20 à 30% le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'événements cardiovasculaires (CV) majeurs (3), il persiste des incertitudes quant à l'intérêt d'abaisser la PA de manière stricte (<130/80 mmHg), voire intensive (<120/80 mmHg) (2,4,5). En clair, par rapport aux objectifs standards actuels dans la population générale (<140/90 mmHg), faut-il rechercher un bénéfice thérapeutique additionnel en réduisant plus encore la PA, et le cas échéant, dans quels sous-groupes de patients cela devrait-il être envisagé ?

Face à ces questions complexes, l'existence de valeurs tensionnelles cibles validées par des pairs est indispensable. La démarche a pour but de guider le praticien au quotidien : définir la PA normale et pathologique, le grade de sévérité de l'HTA, les cibles tensionnelles à atteindre et les mesures thérapeutiques adéquates (figure 1) (2).

S'appliquer à atteindre des objectifs tensionnels ne signifie pas qu'il faille « simplement » suivre une recette de cuisine. Il faut adapter le traitement au profil spécifique de chacun des patients rencontrés (1,2). Ceci est indispensable pour ne pas sur-traiter les patients « fragiles », ce qui pourraient conduire à la survenue d'événements indésirables (chute, syncope, infarctus du myocarde, ...) : c'est la notion de la « courbe en J » (6).

Avec rigueur, les objectifs tensionnels sont réévalués périodiquement au gré de l'amélioration des connaissances scientifiques (2). La publication de l'essai clinique SPRINT fin 2015 a d'ailleurs donné du grain à moudre à ceux qui souhaitent voir adopter des objectifs de PA plus stricts (<120/80 mmHg) par rapport à la cible standard (<140/90 mmHg) (5). A l'analyse des données SPRINT actuellement publiées et que nous évoquerons à la fin de cet article, il nous semble prématuré de valider cette proposition dans des recommandations officielles (7,8), même si d'autres ont déjà pris l'initiative de le faire (9).

HYPERTENSION ET MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

En Belgique, sur base des données « 2007 » du groupement des néphrologues francophones de Belgique (GNFB), 250.000 à 500.000 personnes étaient atteintes d'une maladie rénale chronique (MRC), avec comme étiologies principales le diabète et l'HTA (10). Il est donc logique de s'intéresser au bon contrôle de la PA chez ce type de patients. En traitant l'HTA d'un patient porteur d'une MRC, le but recherché est double : ralentir le déclin de la fonction rénale d'une part, et prévenir la survenue d'événements CV chez ces patients à haut risque d'autre part (11).

CIBLES TENSIONNELLES CHEZ LE PATIENT AVEC MRC

Plusieurs sociétés savantes ont proposé des recommandations concernant les cibles tensionnelles adaptées au groupe des patients hypertendus avec atteinte rénale chronique. Sans nous attarder sur les directives américaines (2014) et canadiennes (2016), nous présentons dans la table 2 les directives européennes et britanniques en la matière, plus proches de notre pratique quotidienne (valeurs au cabinet de consultation) (12). Afin d'argumenter ces valeurs cibles, nous développerons les données des études cliniques de référence dans les paragraphes 5 (patient non diabétique) et 6 (patient diabétique) de cet article.

Figure 1 Initiation des mesures hygiéno-diététiques et du traitement antihypertenseur en fonction du degré de pression artérielle d'une part, et de l'importance du risque cardiovasculaire et de l'atteinte d'organes d'autre part (adapté de réf. 2).

Autre(s) FR* ou atteinte d'OC ou maladie CV	Pression artérielle (mmHg)			
	Normale haute PAS 130-139 ou PAD 85-89	HTA grade 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	HTA grade 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	HTA grade 3 PAS ≥180 ou PAD ≥110
Pas d'autre FR	Aucune intervention sur la PA	Mesures hygiéno-diététiques (mois) puis médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques (semaines) puis médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques, d'emblée médicaments pour viser <140/90
1 à 2 FR	Mesures hygiéno-diététiques Pas d'intervention sur la PA	Mesures hygiéno-diététiques (semaines) puis médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques (semaines) puis médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques, d'emblée médicaments pour viser <140/90
3 FR ou plus	Mesures hygiéno-diététiques Pas d'intervention sur la PA	Mesures hygiéno-diététiques (semaines) puis médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques Médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques, d'emblée médicaments pour viser <140/90
Atteinte d'OC, MRC de grade 3 (DFG: 59-30 ml) ou diabète	Mesures hygiéno-diététiques Pas d'intervention sur la PA	Mesures hygiéno-diététiques Médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques Médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques, d'emblée médicaments pour viser <140/90
Maladie CV, MRC avec DFG <30 ml, diabète avec atteinte d'OC/autre FRCV	Mesures hygiéno-diététiques Pas d'intervention sur la PA	Mesures hygiéno-diététiques Médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques Médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques, d'emblée médicaments pour viser <140/90

Risque

Faible
Modéré
Elevé
Très élevé

FR : facteur(s) de risque ; CV : cardiovasculaire ; HTA : hypertension artérielle ; PA : pression artérielle; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; OC : organe(s) cible(s) ; MRC : maladie rénale chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; * Facteur(s) de risque cardiovasculaire autre que l'hypertension.

Table 2 Objectifs tensionnels proposés par les sociétés scientifiques européennes et britanniques chez le patient hypertendu atteint d'une maladie rénale chronique (mesure au cabinet de consultation) [2, 12].

Société scientifique (Année de publication)	Maladie rénale chronique Protéinurie : (-) ^α	Maladie rénale chronique Protéinurie : (+) ^α
NICE ^ε (2011)	<140/90 mmHg Valeur cible de PAS ^μ : 130-139 mmHg	<130/80 mmHg Valeur cible de PAS ^μ : 120-129 mmHg
KDIGO [§] (2012)	≤140/90 mmHg	≤130/80 mmHg
ESC/ESH* (2013)	<140/... mmHg[#]	<130/... mmHg[#]

ε The National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni) ; §Kidney Disease Improving Global Outcome (néphrologues européens) ;

* European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (cardiologues et hypertensiologues européens).

μ PAS : pression artérielle systolique.

Les sociétés européennes de Cardiologie (ESC) et d'Hypertension (ESH) proposent des cibles différentes de pression artérielle diastolique suivant que le patient soit diabétique (<85 mmHg) ou non (<90 mmHg).

α Les définitions de la protéinurie diffèrent selon les recommandations. Un seuil >300 mg/24 heures est retenu par l'ESH pour parler de maladie rénale chronique. Les KDIGO définissent la macroprotéinurie comme une protéinurie >500 mg/24 heures (ou macroalbuminurie >300 mg/24 heures) sur une collecte urinaire de 24 heures. L'analyse peut aussi être effectuée sur un échantillon d'urines en rapportant la protéinurie à la créatininurie (ratio) avec un seuil >500 mg/gramme de créatinine pour la macroprotéinurie (ou >300 mg/gramme de créatinine pour l'albuminurie). En cas de microalbuminurie (30-300 mg/24 heures ou 30-300 mg/gr de créatinine), le niveau d'évidence de l'intérêt d'une cible tensionnelle plus stricte (<130/80 mmHg) est plus faible. Pour mémoire, en première ligne, l'albuminurie peut être dépistée de manière semi-quantitative à la bandelette urinaire.

HYPERTENSION ET MALADIE RÉNALE CHRONIQUE NON DIABÉTIQUE

Pour évaluer le degré d'évidence des cibles tensionnelles chez le patient avec MRC non diabétique, la méta-analyse la plus récente (2011) avait revu de manière exhaustive les banques de données « Cochrane » et « Medline ». Sur plusieurs milliers de publications initialement retenues, seuls 8 articles concernant 3 essais cliniques randomisés contrôlés étaient jugés de haute qualité statistique : l'étude MDRD, l'étude AASK et l'étude REIN-2, soit 2272 patients au total (13).

Dans les années 90, l'étude MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) comparait, outre le volet diététique de l'analyse, des objectifs tensionnels standards ou plus sévères de PA moyenne chez 840 insuffisants rénaux chroniques modérés à sévères (25 à 55 ml de clearance), en majorité non diabétiques (97%), afin d'observer l'effet de cette mesure sur la progression de la néphropathie, le risque d'insuffisance rénale terminale (IRT) ou de décès durant les deux années de suivi. Pour l'ensemble de la cohorte, le contrôle tensionnel plus intensif n'aboutissait pas à de meilleurs résultats sur les différents points évalués (13,14).

Par contre, dans le sous-groupe des patients présentant une protéinurie de 24 heures élevée, particulièrement si elle atteignait un débit supérieur au gramme, un réel bénéfice du contrôle tensionnel intensif a été documenté, tant dans l'étude MDRD *princeps* (1989-1993) que durant la période de suivi (1993-2000). Ceci a été confirmé par une méta-analyse publiée en 2003 : lorsque la protéinurie journalière est > 1 gramme, des valeurs cibles de pression artérielle systolique (PAS) entre 120 et 129 mmHg ralentissent la progression de la MRC par rapport à une cible plus conventionnelle de PAS < 140 mmHg. Par contre, le risque de progression de la MRC reste tout à fait similaire chez les patients macroprotéinuriques lorsque l'on compare les résultats du contrôle tensionnel strict (<130 mmHg) à un abaissement tensionnel encore plus drastique (<120 mmHg), sans bénéfice « rénal » additionnel (14). Ceci ne répond bien entendu pas à la question d'un éventuel bénéfice CV supplémentaire à ce niveau d'abaissement tensionnel (5).

Publiée en 2002, l'étude AASK (*African-American Study on Kidney Disease*) s'intéressait à l'évolution de la néphropathie hypertensive chez le sujet afro-américain (1094 patients) en fonction de l'abaissement tensionnel obtenu, qu'il soit conventionnel (<140/90 mmHg) ou plus agressif (<130/80 mmHg). Pour chacun des groupes, la

PA moyenne était respectivement de 141/85 mmHg vs 128/78 mmHg à la fin de l'étude. Dans cette cohorte, le débit de filtration glomérulaire (DFG) variait de 65 à 20 ml/min. Rappelons que ce type de néphropathie secondaire à l'HTA (néphroangiosclérose) est généralement peu protéinurique (environ 600 mg/24 h en moyenne dans l'étude). Avec AASK, les données de l'étude MDRD seront confortées : aucune différence significative ne sera démontrée entre les deux groupes de patients concernant le déclin du DFG, la survenue d'une IRT ou d'un décès, à l'exception des patients avec une protéinurie supra-physiologique (≥ 300 mg/24 heures) qui gagnent à être traités plus strictement. Petit bémol à ce bénéfice obtenu, on notera la survenue d'effets secondaires plus fréquents dans le groupe traité intensivement (hypotension, syncope, troubles électrolytiques, insuffisance rénale aiguë) (15).

Dans l'étude **REIN-2**, sans entrer dans les détails, l'objectif était, par rapport à un bras contrôle, de traiter plus strictement une série de patients préalablement sous un inhibiteur de l'enzyme de conversion par l'adjonction, si nécessaire, d'un antagoniste calcique pour atteindre un objectif tensionnel plus bas et espérer ainsi augmenter la néphroprotection. Cette stratégie n'apportera aucun bénéfice de réduction de la survenue d'une IRT après 36 mois de suivi (14).

Que retenir en cas de MRC non diabétique ?

Trois essais « phares » (MDRD, AASK, REIN-2) n'ont pas démontré de bénéfice d'un traitement « intensif » de la pression artérielle en termes de (i) réduction des événements CV ; (ii) ralentissement de la progression vers l'IRT ; (iii) diminution de la mortalité (12,13,14). Dans les analyses de sous-groupes, les patients qui bénéficiaient le plus d'un abaissement tensionnel strict ($<130/80$ mmHg) avaient une protéinurie pathologique (> 300 mg/24 heures). On relevait par ailleurs plus d'événements indésirables chez les patients traités intensivement (15).

HYPERTENSION ET MALADIE RÉNALE CHRONIQUE DIABÉTIQUE

Les recommandations actuelles du traitement de l'HTA chez le diabétique (table 1) découlent principalement d'études concernant des patients avec fonction rénale normale. On citera les essais cliniques **HOT** et **UKPDS-38** publiés en 1998, ainsi que l'étude **ADVANCE** avec une réduction significative des événements CV et décès (nous ne développerons pas leurs contenus) (14). La méta-analyse publiée en 2016 confirme la cible <140 mmHg de PAS proposées par le ESH (2,16).

Concernant plus précisément les cibles de PA chez l'insuffisant rénal chronique secondaire à une

néphropathie diabétique, il est remarquable de constater que les données sont moins abondantes que pour la MRC non diabétique et qu'il n'y a pas spécifiquement d'étude contrôlée randomisée à ce sujet.

Par extension, certains auteurs ont proposé que les objectifs de PA soient tout simplement les mêmes que ceux de la MRC non-diabétique, mais le raisonnement était assez fragile. On relèvera quand même deux analyses *post-hoc* dans la littérature : RENAAL et IDNT (12,13,14).

L'étude RENAAL publiée en 2001 dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) concernait des patients diabétiques de type 2 ($n=1513$) hypertendus traités avec une insuffisance rénale chronique légère à modérée (40 ml/min de DFG en moyenne). En première intention, l'étude avait pour objectif d'observer l'effet néphroprotecteur additionnel d'un sartan (versus placebo) ajouté à traitement antihypertenseur conventionnel pour l'époque. Dans l'analyse *a posteriori* effectuée deux ans plus tard, une PAS initialement élevée au début de l'étude sous traitement antihypertenseur « conventionnel » (140-159 mmHg) augmentait significativement (RR : 38%, $p=0.05$) le risque de progression de la néphropathie ou de décès en comparaison avec le groupe de patients dont l'HTA était traitée plus strictement à l'état basal (< 130 mmHg) (17).

L'étude IDNT, publiée dans le même numéro du NEJM que RENAAL, s'intéressait à l'effet néphroprotecteur d'un autre antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2, comparé à un bras « placebo » et un bras « antagoniste calcique » dans une population de 1715 patients avec diabète de type 2, HTA et MRC (DFG moyen de 45 ml).

Dans l'analyse *post-hoc* effectuée en 2005, le risque de progression de la maladie rénale durant le suivi était le plus faible pour les patients atteignant l'objectif d'une PAS <134 mmHg, et augmentait progressivement en cas de PAS plus élevée (risque 2.2 fois plus élevé d'arriver à l'IRT ou de majorer le taux de créatinine d'un facteur 2 pour une PAS > 149 mmHg par rapport au groupe < 134 mmHg). Il est important de constater que les patients qui atteignaient des seuils de PAS encore plus bas voyaient leur risque de progression de la maladie rénale encore légèrement réduit, mais que le risque de décès de toutes causes repartait à la hausse (courbe en J) à des valeurs de PAS inférieures à 121 mmHg (18).

Bien qu'elle ne concerne que des diabétiques de type 2 à fonction rénale normale (4730 patients), il nous semble intéressant d'évoquer l'étude **ACCORD-BP** publiée en 2010 qui compare deux cibles tensionnelles différentes : PAS <140 mmHg dans le groupe « standard » et <120 mmHg dans le groupe « intensif » (4), concept qui sera repris dans d'autres études par la suite (e.a. SPRINT) (5). Durant la période de suivi (4.7 ans), aucune protection CV ou rénale additionnelle ne sera observée, à l'exception d'un léger bénéfice pour la prévention de l'AVC, au prix d'effets secondaires plus marqués (4). Pour trois raisons au moins, l'essai clinique ACCORD-BP a été discuté : (i) il aurait-été intéressant de tester un groupe « intensif » à un seuil <130 mmHg plutôt que <120 mmHg, les données manquants à ce niveau de PA chez le diabétique ; (ii) les groupes

testés ont atteints des PAS moyennes de 119.3 mmHg et 133.5 mmHg respectivement, le groupe « contrôle » étant mieux contrôlé que le groupe « intensif » de HOT et UKDPS-38 pour ne citer qu'elles, ce qui complique l'analyse comparative des données ; iii) l'étude manquait de puissance avec un taux d'événements beaucoup plus faible qu'attendu qui a peut-être joué en défaveur d'un effet de la mesure intensive (14).

Que retenir en cas de MRC diabétique ?

Les objectifs tensionnels proposés dans la MRC diabétique (<140/90 voire 85 mmHg) découlent principalement d'essais cliniques effectués chez le diabétique sans insuffisance rénale, ou ont été influencés par les résultats des études chez les patients avec MRC non diabétique. L'essai ACCORD-BP est le plus récent, et il n'a pas réussi à démontrer, à l'exception d'un léger bénéfice pour l'AVC, de réel avantage d'un contrôle intensif de la PA chez le diabétique, avec la réserve d'un manque de puissance et de quelques faiblesses du « design » de l'étude. (4,12,13,14)

RIEN NE SERT DE COURIR... VERS DES CONCLUSIONS TROP HÂTIVES !

Comme dans la fable du lièvre et de la tortue de Jean de La Fontaine, pour atteindre avec nuance et précision un but, qu'il soit sportif ou médical, il vaudra mieux éviter la course déraisonnée et plutôt privilégier la sagesse d'une analyse de fond, qu'elle soit tactique ou scientifique. Se hâter lentement (« *festina lente* » en latin) (19) ...

À l'opposé des études HOT, ACCORD-BP (sujets diabétiques) et SPS3 (accident vasculaire cérébral) en faveur d'un contrôle standard de la PA (<140/90 mmHg voire <140/85 mmHg chez les diabétiques), la publication prématurée et très médiatique de l'étude SPRINT en 2015 en faveur d'un contrôle intensif de la PAS (< 120 mmHg) a occasionné un certain emballement médiatique mais aussi de vives controverses au sein de la communauté médicale (20). Cette étude comportait 9331 patients dont 28% d'entre eux étaient atteints de MRC (sans avoir plus de détails actuellement) (5). Sur le plan statistique, si l'on compte 16 décès ou événements CV majeurs évités pour 1000 patients traités durant 3 ¼, on relèvera aussi 23 patients sur 1000 présentant un événement indésirable majeur durant la même période (voir infra).

Il est prématuré de modifier les objectifs tensionnels sur base de l'étude SPRINT, y compris chez l'insuffisant rénal chronique. A titre d'éclairage, nous rapportons ici quelques points faibles de cette étude : i) la méthode de mesure très particulière de la pression artérielle dans l'étude SPRINT, le patient étant seul dans la pièce (« unobserved » or « unattended ») avec son tensiomètre oscillométrique, ceci pouvant occasionner un abaissement tensionnel additionnel (de 16 à 20 mmHg) par rapport à la même

technique effectuée en présence d'un observateur, qu'il soit médecin ou paramédical (7,20) ; ii) pour des patients inclus avec une PAS <130 mmHg à l'état basal, il y a vraisemblablement eu une intensification du traitement diurétique significative dans le groupe « <120 mmHg » et une possible réduction de la prise de cette classe thérapeutique dans le groupe « <140 mmHg ». Ceci explique probablement la différence de survenue d'événements CV entre les deux groupes concernant principalement la décompensation cardiaque, et pas l'AVC ou l'infarctus du myocarde (8,20) ; iii) le groupe « intensif » présentait de manière non négligeable des effets secondaires sérieux liés à l'intensification du traitement (syncope, troubles électrolytiques, insuffisance rénale aiguë) (5,20).

CONCLUSIONS

Cet article écrit pour le Groupe de Réflexion consacré A la Prévention de l'Athéromatose (GRAPA) a pour objectif de revoir les cibles tensionnelles chez le patient atteint de MRC (celles-ci sont résumées dans la table 2) et sert de support à l'une des présentations orales de la huitième journée scientifique du GRAPA (26 novembre 2016). Les recommandations HTA/MRC se basent sur des données issues d'essais cliniques déjà anciens, ainsi que des analyses *post-hoc* ou méta-analyses.

Dans la pratique quotidienne, l'abaissement tensionnel obtenu n'est pas toujours à la hauteur de nos ambitions (<140/90 ou <130/80 mmHg) chez l'insuffisant rénal chronique, que ce soit pour des raisons de compliance thérapeutique, de résistance de l'HTA, ou parce que l'âge ou le profil de comorbidités du patient ne nous y autorise pas. Un traitement précoce, une éducation du patient à sa maladie, et une thérapeutique la plus adaptée possible seront déjà les bienvenus, avec une réduction des valeurs de PA qui diminuera de toute manière le risque du patient de développer des maladies CV, même si, dans certains cas, l'objectif tensionnel n'a pu être atteint pour les raisons mentionnées plus haut (1).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Une cible de PA < 140/90 mmHg reste d'application en cas de MRC, avec des objectifs plus stricts chez le patient diabétique (< 140/85 mmHg) ou macroprotéinurique (< 130/80 mmHg). Les objectifs tensionnels seront adaptés aux patients octogénaires, fragiles et incomplicants pour éviter les complications iatrogènes du traitement et/ou favoriser l'adhérence thérapeutique. L'étude SPRINT propose d'abaisser la PA < 120/80 mmHg mais ces résultats doivent encore être analysés en détail avant d'influencer la pratique.

RÉFÉRENCES

1. Lengelé JP. Apport d'une triple association fixe perindopril-indapamide-amlodipine dans la prise en charge de l'hypertension artérielle résistante. *Louvain Med* 2014; 133 (9): 627-633.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M *et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281-1357.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360 (9349): 1903-1913.
4. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA *et al.* Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362 (17): 1575-1585.
5. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV *et al.* A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373 (22): 2103-2116.
6. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Reboldi G. Aggressive blood pressure lowering is dangerous: the J-Curve: con side of the argument. *Hypertension* 2014; 63 (1): 37-40.
7. Kjeldsen SE, Mancia G. Unobserved automated office blood pressure measurement in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT): systolic blood pressure treatment target remains below 140 mmHg. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2 (2): 79-80.
8. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Hedner T, Mancia G. The SPRINT study: Outcome may be driven by difference in diuretic treatment masking heart failure and study design may support systolic blood pressure target below 140mmHg rather than below 120mmHg. *Blood Press* 2016; 25 (2): 63-66.
9. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K *et al.* Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol* 2016; 32 (5): 569-588.
10. Nortier J, Peeters P, Collart F, Des Groottes JM, Pochet JM. World kidney Day 2008: the impact of epidemiology of kidney diseases in Belgium. *Rev Med Brux* 2008; 29 (1 Suppl): S19-24.
11. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13): 1296-1305.
12. Townsend RR, Taler SJ. Management of hypertension in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephro* 2015; 11(9): 555-563.
13. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154 (8): 541-548.
14. Sarafidis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation? *Kidney Int.* 2014; 85(3): 536-546.
15. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL *et al.* Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (10): 918-929.
16. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352: i717.
17. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ *et al.* Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003; 163 (13):1555-1565.
18. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G *et al.* Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (10): 3027-3037.
19. de La Fontaine J. Fables de La Fontaine. 1^{er} recueil. 1668 ; livre VI, fable 10 : « le lièvre et la tortue ».
20. Mariampillai JE, Eskäs PA, Heimark S, Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Mancia G. A Case for Less Intensive Blood Pressure Control: It Matters to Achieve Target Blood Pressure Early and Sustained Below 140/90mmHg. *Prog Cardiovasc Dis* 2016. (Epub ahead of print)

NOTES

Remerciements

Le Docteur Jean-Philippe Lengelé remercie les Docteurs Anne Pittie et Yvette Botson pour leur lecture attentive du texte et leurs conseils toujours précieux au quotidien.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent pas de conflits d'intérêts.

AFFILIATIONS

- (1) Service de Cardiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique
- (2) Service de Néphrologie, Grand Hôpital de Charleroi (GHdC), Gilly, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. JEAN-PHILIPPE LENGELÉ, MD

Cliniques universitaires Saint-Luc - Service de Cardiologie
Avenue Hippocrate, 10 BE 1200 Bruxelles, Belgium
Téléphone : +32-2-7642803 - Fax : +32-2-7648980
jean-philippe.lengele@uclouvain.be

Recommandé
ESC²



Prix applicables depuis le 01/03/2016			
	Prix public	Ticket modérateur	Ticket préférentiel
Procoralan 5 mg comprimés pelliculés (56 cp)	54,03€	11,80€	7,80€
Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés (56 cp)	54,03€	11,80€	7,80€



Procoralan®

dans l'insuffisance cardiaque chronique:

Réduit les hospitalisations^{1,2,3,5} - Améliore la survie^{1,3} - Améliore les symptômes^{1,2,3,4,6}

1 PRISE
LE MATIN
+
1 PRISE
LE SOIR

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique **Effets indésirables** pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DENOMINATION DU MEDICAMENT: Procoralan 5 mg comprimés pelliculés - Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Procoralan 5 mg comprimés pelliculés** Un comprimé pelliculé contient 5 mg d'ivabradine (correspondant à 5,390 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire : lactose monohydraté 63,91 mg. **Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés** Un comprimé pelliculé contient 7,5 mg d'ivabradine (correspondant à 8,085 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire : lactose monohydraté 61,215 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit. **FORME PHARMACEUTIQUE:** comprimé pelliculé. **Procoralan 5 mg comprimés pelliculés:** Comprimé pelliculé de couleur saumon, de forme oblongue, comportant une barre de sécabilité sur les deux faces, gravé "5" sur une face et "sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales. **Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés:** Comprimé pelliculé de couleur saumon, triangulaire, gravé "7,5" sur une face et "sur l'autre face. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES: Traitement symptomatique de l'angor stable chronique:** L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm. L'ivabradine est indiquée : chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêta-bloquants, - ou en association aux bêta-bloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêta-bloquants. **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique:** L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêta-bloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants (voir rubrique 5.1 du résumé des caractéristiques du produit). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Posologie:** Pour les différentes doses thérapeutiques, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 7,5 mg. **Traitement symptomatique de l'angor stable chronique:** Avant d'initier un traitement par ivabradine ou d'augmenter la dose, il est recommandé de disposer de plusieurs mesures de la fréquence cardiaque, de réaliser un ECG ou un enregistrement sur 24 heures de la fréquence cardiaque par Holter ECG. La posologie initiale ne doit pas dépasser 5 mg d'ivabradine deux fois par jour chez les patients de moins de 75 ans. Après trois à quatre semaines de traitement, si le patient reste symptomatique, si la dose initiale est bien tolérée et si la fréquence cardiaque de repos reste supérieure à 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la dose supérieure pour les patients recevant 2,5 ou 5 mg deux fois par jour, sans dépasser la dose de 7,5 mg deux fois par jour. Le traitement par ivabradine doit être arrêté si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas après trois mois de traitement. En cas d'amélioration limitée des symptômes et de baisse non cliniquement significative de la fréquence cardiaque de repos après trois mois de traitement, l'arrêt du traitement doit également être envisagé. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend en dessous de 50 battements par minute (bpm) ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) peut être envisagée. Effets indésirables: La fréquence cardiaque doit être surveillée (voir rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit). Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent malgré la diminution de la dose (voir rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit). **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique:** Le traitement doit être initié uniquement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque stable. Il est recommandé que le médecin ait une expérience de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après deux semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour si la fréquence cardiaque de repos reste de façon persistante au dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension. Si la fréquence cardiaque est comprise entre 50 et 60 bpm, la posologie de 5 mg deux fois par jour peut être maintenue. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la posologie inférieure chez les patients recevant 7,5 mg ou 5 mg deux fois par jour. Si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante au dessus de 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la posologie supérieure chez les patients recevant 2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (voir rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit). **Population particulière: Sujets âgés:** Chez les patients âgés de 75 ans et plus, une posologie initiale plus faible doit être mise en place (2,5 mg deux fois par jour, c'est-à-dire un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) avant de l'augmenter si nécessaire. **Insuffisance rénale:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale et une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min (voir rubrique 5.2 du résumé des caractéristiques du produit). Aucune donnée n'est disponible chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. L'ivabradine doit donc être utilisée avec précaution dans cette population. **Insuffisance hépatique:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. L'ivabradine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, en l'absence d'étude menée dans cette population et en raison d'une forte augmentation prévisible de l'exposition systémique (voir rubrique 4.3 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit). **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de l'ivabradine n'ont pas été établies dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les enfants de moins de 18 ans. Les données disponibles sont décrites en rubriques 5.1 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit, cependant aucune recommandation posologique ne peut être faite. **Mode d'administration:** Les comprimés doivent être pris par voie orale en deux prises quotidiennes, une le matin et une le soir au cours des repas (voir rubrique 5.2 du résumé des caractéristiques du produit). **CONTRE-INDICATIONS:** - Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit. - Fréquence cardiaque de repos inférieure à 70 battements par minute avant le traitement. - Choc cardiogénique - Infarctus aigu du myocarde - Hypotension sévère (<50/50 mmHg) - Insuffisance hépatique sévère - Maladie du sinus (sick sinus syndrome) - Bloc sino-auriculaire - Insuffisance cardiaque instable ou aigue - Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker) - Angor instable - Bloc auriculo-ventriculaire du 3^{ème} degré (BAV III) - Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéases (nelinavir, ritonavir) ou la néfazodone (voir rubrique 4.5 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit) - Association au vérapamil ou au diltiazem, inhibiteurs modérés du CYP 3A4 ayant des effets bradycardiques (voir rubrique 4.5 du résumé des caractéristiques du produit) - Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception efficace (voir rubrique 4.6 du résumé des caractéristiques du produit). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI: Mises en gardes spéciales:** Dans son indication dans l'angor stable chronique, l'ivabradine est uniquement un traitement symptomatique en raison de l'absence de bénéfice démontré sur les événements cardiovasculaires. Des mesures répétées de la fréquence cardiaque, un ECG ou un suivi par Holter ECG sur 24 heures doivent être considérés pour déterminer la fréquence cardiaque de repos : - avant d'initier un traitement par ivabradine, - lorsqu'une augmentation de la posologie est envisagée. **Arrythmies cardiaques:** L'ivabradine n'est pas conseillée chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques interférant avec le

fonctionnement du nœud sinusal. Une surveillance clinique régulière des patients traités par l'ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation auriculaire. En cas de survenue d'une fibrillation auriculaire, le rapport bénéfice-risque relatif à la poursuite du traitement par ivabradine doit être attentivement réévalué. Les patients insuffisamment cardiaques chroniques ayant un trouble de la conduction intra-ventriculaire (bloc de branche gauche, bloc de branche droit) et une désynchronisation ventriculaire doivent être surveillés attentivement. **Bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} degré:** L'ivabradine est contre-indiquée. **Bradycardie:** L'ivabradine ne doit pas être administrée chez les patients ayant une fréquence cardiaque de repos inférieure à 70 bpm avant le début du traitement. Si pendant le traitement, la fréquence cardiaque au repos descend en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la posologie doit être réduite ou le traitement arrêté si la fréquence cardiaque se maintient en dessous de 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. **Association avec les inhibiteurs calciques (par ex. vérapamil et diltiazem):** L'utilisation de l'ivabradine est contre-indiquée. **Chez les insuffisants cardiaques de classe NYHA IV:** l'ivabradine doit être utilisée avec précaution. **Accident vasculaire cérébral (AVC):** l'utilisation de l'ivabradine est contre-indiquée dans les suites immédiates d'un AVC. **Fonction visuelle:** L'administration de l'ivabradine sera prudente chez les patients avec une rétinopathie pigmentaire. **Précautions particulières d'emploi: Patients hypertendus:** l'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. **Fibrillations auriculaires - Arythmies cardiaques:** une cardiographie DC non urgente ne doit être envisagée que 24 heures après la dernière prise d'ivabradine. **Patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT:** L'utilisation de l'ivabradine doit être évitée. **Patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur:** la pression artérielle doit être surveillée. **Excipients:** Les comprimés contiennent du lactose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS: Associations contre-indiquées:** inhibiteurs puissants du CYP3A4, inhibiteurs modérés du CYP3A4 (vérapamil et diltiazem). **Associations déconseillées:** Jus de pamplemousse, Médicaments allongeant l'intervalle QT. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiquée. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** l'apparition possible de phénomènes lumineux transitoires doit être prise en compte. **EFFETS INDESIRABLES: Résumé du profil de sécurité:** L'ivabradine a été étudiée lors d'essais cliniques menés chez environ 45 000 patients. Les effets indésirables les plus fréquents constatés avec l'ivabradine, phénomènes lumineux (phosphènes) et bradycardie, sont dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du médicament. **Effets indésirables:** Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et sont listés ci-dessous selon la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à <1/10); peu fréquent (≥ 1/1.000 à <1/100); rare (≥ 1/10.000 à <1/1.000); très rare (<1/10.000); inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles). **Affections hémato logiques et du système lymphatique:** Peu fréquent: Eosinophilie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Peu fréquent: Hyperuricémie. **Affections du système nerveux:** fréquent: Céphalées, généralement pendant le premier mois de traitement - Sensations vertigineuses, pouvant être liées à la bradycardie. Peu fréquent: Syncope, pouvant être liée à une bradycardie. **Affections oculaires:** Très fréquent: Phénomènes lumineux (phosphènes). Fréquent: Vision trouble. Peu fréquent: - Diplopie - Troubles de la vision. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Peu fréquent: Vertiges. **Affections cardiaques:** Fréquent: Bradycardie - Bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré (BAV I - allongement de l'intervalle PQ à l'ECG) - Extrasystoles ventriculaires - Fibrillation auriculaire. Peu fréquent: Palpitations, extrasystoles supra-ventriculaires. Très rare: Bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} degré et du 3^{ème} degré - Maladie du sinus. **Affections vasculaires:** Fréquent: Pression artérielle non contrôlée. Peu fréquent: Hypotension, pouvant être liée à une bradycardie. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Peu fréquent: Dyspnée. **Affections gastro-intestinales:** Peu fréquent: Nausées - Constipation - Diarrhée - Douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: - Angio œdème - Rash. Rare: Erythème - Prurit - Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Peu fréquent: Crampes musculaires. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Peu fréquent: - Asthénie, pouvant être liée à une bradycardie - Fatigue, pouvant être liée à une bradycardie. Rare: - Malaise, pouvant être lié à une bradycardie. **Investigations:** Peu fréquent: - Elevation de la créatininémie - Allongement de l'intervalle QT à l'ECG. **Evénement issu de notification spontanée:** fréquence calculée à partir des données des études cliniques. **Description de certains effets indésirables:** Des phénomènes lumineux (phosphènes) ont été rapportés par 14,5 % des patients, décrits comme une luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel. Ils sont habituellement provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Les phosphènes peuvent être décrits comme un halo, une décomposition de l'image (effets stroboscopiques ou kaléidoscopiques), des lumières vives colorées, ou une image multiple (persistance rétinienne). Les phosphènes apparaissent en général dans les deux premiers mois de traitement, après quoi, ils peuvent survenir de manière répétitive. Les phosphènes sont généralement décrits comme étant d'intensité légère à modérée. Ils disparaissent le plus souvent au cours du traitement ou après le traitement, une majorité (77,5 %) disparaissant pendant le traitement. Moins de 1 % des patients ont changé leurs habitudes quotidiennes ou ont interrompu le traitement à cause des phosphènes. Une bradycardie a été rapportée par 3,3 % des patients, en particulier pendant les 2 ou 3 premiers mois du traitement. 0,5 % des patients ont présenté une bradycardie sévère avec une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 40 bpm. Au cours de l'étude SIGNIFY, une fibrillation auriculaire a été observée chez 5,3% des patients traités par ivabradine versus 3,8% des patients dans le groupe placebo. Dans une analyse regroupant les données issues de toutes les études de phases II et III menées en double aveugle, d'une durée d'au moins trois mois et incluant plus de 40 000 patients, une incidence de 4,86% a été observée pour la survenue de la fibrillation auriculaire chez les patients traités par ivabradine comparativement à une incidence de 4,08% chez les sujets des groupes contrôle (HR 1,26 95% CI [1; 15; 139]). **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@afmps.be Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Alleée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: <http://www.mpspublic.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **SURDOSAGE. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES:** L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréquence cardiaque, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker / qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. La propriété pharmacodynamique principale de l'ivabradine chez l'homme consiste en une réduction spécifique et dose-dépendante de la fréquence cardiaque. **PRESENTATION:** Blisters aluminium/PVC dans des boîtes en carton. Taille de conditionnement: Boîte-calendrier contenant 56 comprimés pelliculés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Les Laboratoires Servier - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes cedex - France. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: Procoralan 5 mg comprimés pelliculés:** EU/1/05/316/001-007. **Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés:** EU/1/05/316/008-014. **CONDITION DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 04/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu>

* Pour une information complète, se référer au RCP.

BF PA NA 04 16 - Date d'approbation de l'information médicale: 21/06/2016

Prise en charge des dyslipidémies en matière de prévention cardiovasculaire

Olivier S. Descamps^{1,2}, Patrick Chenu²

Dyslipidemia management in terms of cardiovascular prevention?

Lipid management for cardiovascular disease prevention has significantly evolved over the last 20 years, and each novel recommendation brings about new proposals to further improve our patients' prognosis. The latest 2016 guidelines overlap quite well with those of 2011, stressing once more the relevance of correcting promptly the LDL-cholesterol levels by means of first-line statin therapy. These updated guidelines, however, do define more precisely the LDL-cholesterol levels to target in very-high-risk patients, and the non-HDL cholesterol levels to target in moderate-risk patients. To achieve these targets, they also emphasize the need to combine ezetimibe with statins. Yet over the last years, the implementation of these recommendations has been threatened owing to various controversies casting doubt on statins' safety and usefulness. On account of the introduction of new anti-PCSK9 monoclonal antibodies, familial hypercholesterolemia treatment has now returned to the forefront. These new treatments, along with the more conventional agents, should enable us, at last, to correct the severely-high LDL-cholesterol levels exhibited by these patients from birth onwards. This article briefly addresses these various topics, which are detailed, point-by-point, in the following *Louvain Médical* issue.

KEY WORDS

Cardiovascular disease, cardiovascular prevention, lipoproteins, LDL cholesterol, atherosclerosis.

MOTS-CLÉS

Maladies cardiovasculaires, prévention cardiovasculaires, lipoprotéines, LDL cholestérol, athérosclérose

La prise en charge du profil lipidique en prévention des maladies cardiovasculaires a évolué au cours de ces 20 dernières années et chaque nouvelle recommandation apporte ses propositions pour améliorer encore le pronostic de nos patients. Les dernières recommandations de 2016 s'alignent assez bien sur celles de 2011 répétant l'importance de corriger d'abord le cholestérol LDL en utilisant en première ligne les statines. Les nouveautés consistent en une meilleure précision dans la définition des cibles pour le cholestérol LDL chez les patients à très haut risque et pour le cholestérol non HDL chez les patients à risque modéré. Elles renforcent également la nécessité d'associer l'ézetimibe à la statine pour atteindre ces cibles. Depuis quelques années toutefois, la bonne implémentation de ces recommandations se voit menacée par diverses polémiques remettant en question l'innocuité et l'utilité des traitements par statine. Enfin, avec l'arrivée de nouveaux traitements par anticorps monoclonaux anti-PCSK9, l'hypercholestérolémie familiale redevient un sujet d'actualité. Ces nouveaux traitements, en parallèle avec les traitements plus classiques, permettront d'enfin corriger les taux de LDL-C sévèrement élevés depuis la naissance de ces patients. Cet article introduit brièvement ces points avant leur examen plus détaillé point par point dans les articles suivant de cette édition du *Louvain Médical*.

Que savons-nous à ce propos ?

Les recommandations pour la prise en charge du profil lipidique en prévention des maladies cardiovasculaires encouragent depuis de nombreuses années à corriger en première lieu le cholestérol LDL en utilisant en première ligne les statines.

Que nous apporte cet article ?

- Les dernières recommandations de 2016 renforcent ce message tout en apportant plus de précision dans la définition des cibles de cholestérol LDL et de cholestérol non HDL et en renforçant la nécessité d'associer l'ézetimibe à la statine pour atteindre ces cibles.
- Aux obstacles classiques de la prévention se sont ajoutés ces dernières années les polémiques sur les statines.
- Avec l'arrivée de nouveaux traitements par anticorps anti-PCSK9, l'hypercholestérolémie familiale fait l'objet d'une attention particulière pour améliorer son dépistage.

What is already known about the topic?

Guidelines on lipid management for preventing cardiovascular diseases have been recommending for many years to firstly correct LDL-cholesterol levels using statins in first line.

What does this article bring up for us?

- While the latest 2016 recommendations reinforce this message, they more precisely define the LDL-cholesterol and non-HDL cholesterol levels to target, emphasizing the need to combine ezetimibe with statins to achieve these goals.
- Besides the conventional barriers to prevention, statins have aroused serious controversy over the last years.
- With the introduction of new anti-PCSK9 antibodies, familial hypercholesterolemia has been given further attention, with special emphasis put on improving its screening.

INTRODUCTION

La prise en charge du profil lipidique en prévention des maladies cardiovasculaires (Figure 1) s'effectue en trois temps (1-5). Le premier temps est celui de **prédiction** du risque, l'objectif ici étant d'identifier, parmi tous les patients, ceux qui ont les plus hauts risques de développer dans les 10 prochaines années un incident cardiovasculaire. C'est sur ces patients en particulier que porteront nos efforts en priorité. Le second temps est celui de **la planification**, chez ces patients, d'objectifs (ou cibles) thérapeutiques raisonnables et utiles (souvent orientés selon les recommandations publiées les plus récentes). Le troisième temps est celui de la **prescription** des traitements médicamenteux nécessaires pour réaliser ces objectifs, le choix dépendra de leur puissance, mais aussi de leur disponibilité et des possibilités de remboursement.

Outre ces patients prioritaires, il est important de rappeler que la **promotion** de la santé cardiovasculaire s'adresse à tous et consiste à délivrer les conseils nécessaires pour améliorer le style de vie et l'alimentation. Quand on sait que le taux idéal de cholestérol pour qu'une population ne connaisse plus de maladie cardiovasculaire (ou très peu) est de moins de 190 mg/dL, il est facile de comprendre que dans la population belge qui exhibe des taux de cholestérol entre 160 et 250 mg/dL, 2/3 des belges ont un taux de cholestérol considéré comme trop élevé..., et près de la moitié des belges souffrent de maladie cardiovasculaire au cours de leur vie. La lutte contre ces maladies passe par le conseil chez tous les belges depuis

l'enfance d'une alimentation équilibrée pauvre en graisses saturées. Et ce n'est que pour certains d'entre eux à partir d'un certain âge et dans certaines conditions de risque élevé de maladies cardiovasculaires, qu'il faudra user de toute notre attention pour les repérer au milieu du nombre de nos patients et que seront réservés les médicaments qui ont fait depuis des années leur preuve en matière d'*evidence-based medicine*.

Dans les quatre papiers (6-9) qui suivent celui-ci, nous nous sommes attachés à présenter plus en détails quelques aspects des aspects lipidiques de la prévention cardiovasculaire.

NOUVEAUTÉS DES RECOMMANDATIONS 2016

Les trois temps de la prévention ont connus quelques développements ces derniers mois avec les nouvelles recommandations édictées en juillet 2016 par les sociétés européennes d'athérosclérose (EAS) et de cardiologie (ESC) (4), (Tableau 1).

D'une part, l'optimisation de la **prédiction** du risque de la charte SCORE via la présence d'autres facteurs comme le taux de HDL-Cholestérol et les antécédents familiaux se confirment. ! Petite nuance belge toutefois par rapport aux guidelines européens, la correction par un multiplicateur dépendant du taux de HDL-C du risque SCORE estimé à partir des cinq facteurs de risque classique (âge, sexe, tabagisme, cholestérol total, tension artérielle systolique) (10,11).

Figure 1

Algorithme de la prise en charge en prévention cardiovasculaire (adapté de Descamps OS, Brucker E, Toglosoglou L. *Practical case based approach to dyslipidemia in light of the european guidelines*. Book editor: Ashok Kumar. Publisher : intech. 2015).

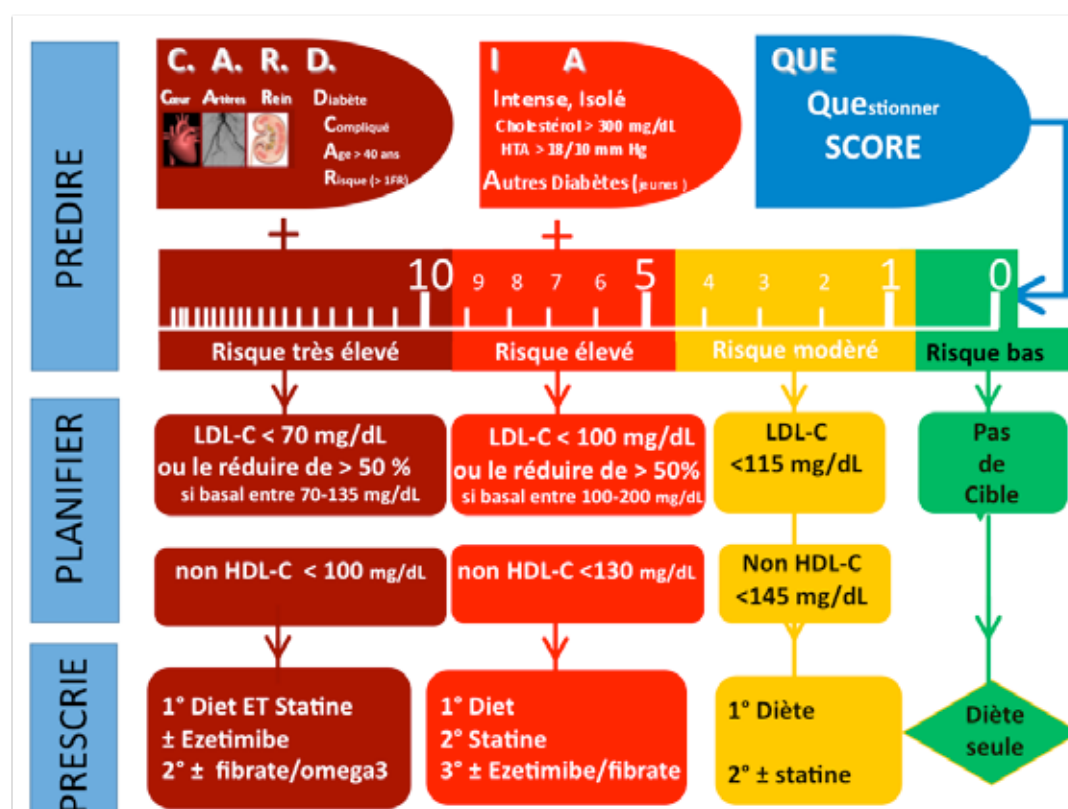


Tableau 1

Quelques nouveautés et confirmations dans les nouvelles recommandations de 2016 en comparaison avec les recommandations 2011

Nouveautés (N) ou confirmation (C)	
Prédiction du risque	- Utiliser la charte SCORE (C) et nuancer le risque selon la présence d'autres facteurs (C) comme le taux de HDL-Cholestérol et les antécédents familiaux. - En Belgique, on utilise la charte Belge (C) et des multiplicateurs pour le HDL-C (N)
Planification des cibles	1. D'abord « cibler » le LDL-C (C) sur base d'une « théorie du cholestérol LDL » qui s'est vue confirmée (N) - Si risque très élevé : réduire le LDL-C sous 70 mg/dL (C) et réduire d'au moins 50% même chez les patients dont le taux de LDL-C est entre 70-145 (N). - Si risque élevé : réduire le LDL-C sous 100 mg/dL (C) et réduire d'au moins 50% même chez les patients dont le taux de LDL-C est entre 100-200 (N). - Si risque modéré : réduire le LDL-C sous 115 g/dL (C) 2. Ensuite, « cibler » le non HDL-C (C) plutôt que les taux de triglycérides (C) ou de HDL-C qui s révèle être un marqueur plus qu'un acteur (N) - Si risque très élevé : réduire le non HDL-C sous 100 mg/dL (C) - Si risque élevé : réduire le non HDL-C sous 130 mg/dL (C) - Si risque modéré : réduire le non HDL-C sous 145 mg/dL (C)
Prescription	- Conseil diététique d'abord (C) - Statine en première ligne (C) et renforcement de l'intérêt d'associer l'ézétimibe à la statine pour atteindre les cibles de cholestérol (LDL-C) (N) - Combinaison à un fibrate ou à acide gras oméga-3 à fortes doses pour corriger plus avant le taux de cholestérol non HDL (non HDL-C)

D'autre part, dans notre **planification**, on a vu se clarifier la « théorie du cholestérol LDL », selon laquelle l'excès de particules LDL est la cause de l'athérosclérose et que l'athérosclérose peut être prévenue en réduisant son facteur étiologique principal, le LDL. Cette théorie (non plus une hypothèse) est confortée par de multiples observations épidémiologiques et génétiques ainsi que les études interventionnelles avec les statines (12) et plus récemment avec l'ézétimibe (13, 14). Les premières montrent qu'un taux élevé de cholestérol LDL [LDL-C] ou le fait de porter des variants génétiques susceptibles de causer une élévation (même minime) du taux de LDL-C sont associés à un risque plus grand de maladies cardiovasculaires au cours de la vie. Les dernières montrent que la réduction du taux de LDL-C associée à des traitements médicamenteux résulte en une réduction proportionnelle des événements cardiovasculaires.

Dans ce contexte qui conforte la théorie du LDL, la cible de LDL-C pour les patients à "risque élevé" et "à risque très élevé" a ainsi été légèrement revue apportant une nuance importante. Chez les patients à "risque très élevé" dont le taux de LDL-C se situe entre 70 et 140 mg/dL ou ceux à "risque élevé" dont le taux de LDL-C se situe entre 100 et 200 mg/dL, la cible n'est plus seulement d'atteindre moins de 70 mg/dL pour les premiers et moins de 100 mg/dL pour les seconds, mais bien de réduire d'au moins 50% le taux basal de LDL-C. Se confirme également l'intérêt de la cible appelée « cholestérol non HDL » (« Non HDL-C ») à côté de la cible classique du cholestérol LDL (« LDL-C ») avec la proposition d'une cible de non HDL cholestérol de moins de 145 mg/dL pour les patients à risque modéré (alors qu'une telle cible n'existait pas dans les précédentes recommandations).

Par contre, il s'affirme de plus en plus que le HDL-cholestérol qui est bien un marqueur de risque et permet

de nuancer significativement la prédiction du risque cardiovasculaire, n'est pas un acteur de risque et donc pas une cible ! Cette différence entre « acteur » et marqueur » se retrouve avec d'autres paramètres tels que la CRP (Figure 2). Ainsi, les preuves s'accumulent pour renvoyer le HDL-C au simple rôle de marqueur plutôt que de celui d'acteur des maladies cardio-vasculaires. D'une part les études génétiques ont démontré que la présence de variants génétiques susceptibles d'augmenter le taux de HDL-C depuis la naissance ne sont pas associés à une réduction des maladies cardiovasculaires. D'autre part, de multiples médicaments associés à une augmentation du HDL-C n'ont pas montré de bénéfice cardiovasculaire : la niacine (ou acide nicotinique) qui augmentait de 20% dans l'étude HPS2-THRIVE (15), les médicaments de la classe de « trapib », dont le dernier en date, l'évacetrapib qui augmentait pourtant le HDL-C de 130% dans l'étude ACCELERATE (16).

Enfin en matière de **prescription**, la première nouveauté est surtout l'affirmation de l'intérêt de l'ézetimibe comme médicament non-statinique efficace et recommandé en association avec les statines (à dose maximale tolérée) pour prévenir les maladies cardiovasculaires. Et ceci suite à la récente étude IMPROVE IT (17, 18) qui a montré un bénéfice superposable aux statines en proportion de la réduction obtenue du LDL-C.

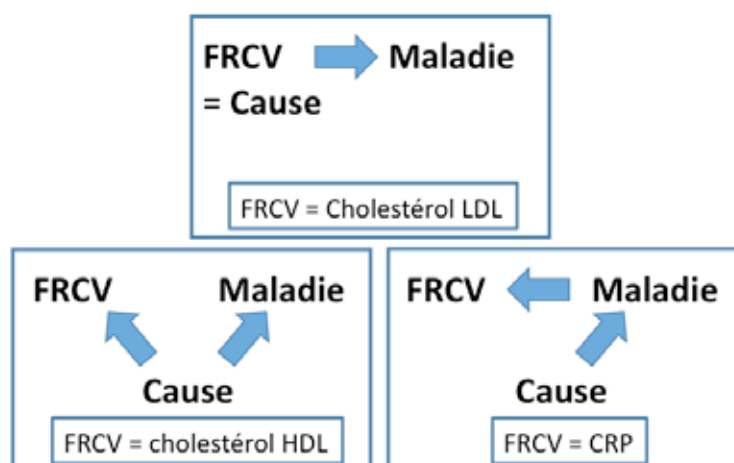
La deuxième nouveauté est l'arrivée des traitements par anticorps anti-PCSK9. Ceux-ci sont d'ors et déjà disponibles en Belgique pour améliorer le traitement de l'hypercholestérolémie familiale, mais pourraient (comme c'est déjà le cas dans certains pays européens) aussi s'ajouter aux traitements classiques en cas de taux de LDL-C insuffisamment corrigé ou en cas d'intolérance aux statines.

Figure 2

Un facteur associé (statistiquement) au risque cardiovasculaire (FRCV) peut être :

- une cause de l'athérosclérose (exemple : le cholestérol LDL). Ce facteur est donc causal ;
- une conséquence de l'athérosclérose (exemple : la CRP qui signe la présence de l'inflammation dans l'athérosclérose). Il s'agit alors d'un simple marqueur ;
- une conséquence d'un autre facteur causal (exemple : le HDL-C qui signe la présence d'autres facteurs métaboliques tels que l'insulino-résistance, l'hypertriglycéridémie, la surcharge pondérale ou l'inactivité physique qui sont causaux). Ici, aussi il s'agit d'un simple marqueur ;

Seule une amélioration d'un facteur causal apportera un bénéfice cardiovasculaire. Agir sur un simple marqueur n'aura aucun effet sur le processus.



NON ADHÉRENCE ET POLÉMIQUES AUTOUR DES STATINES

La prescription, particulièrement des statines a été marquée ces dernières années par diverses polémiques qui remettent en question leurs innocuités et leurs utilités. Les médecins sont aussi confrontés régulièrement à des plaintes de patients à propos de gênes musculo-articulaires qu'ils attribuent à leur traitement par statine. Tout cela a fait grossir ces dernières années le nombre de patients qui abandonnaient leur traitement parfois sans avis médical. Face à ses problèmes, nous avons trouvé utile de développer un chapitre à part pour discuter des moyens que peut utiliser un médecin pour remettre en route le traitement de son patient (8).

UNE MALADIE SOUS-DIAGNOSTIQUÉE ET SOUS-TRAITÉE

Dans un quatrième papier, nous évoquerons aussi une maladie génétique particulière du profil lipidique : « l'hypercholestérolémie familiale ». Il est important de bien distinguer cette maladie génétique affectant une personne sur 300 de « l'hypercholestérolémie commune » qui se retrouve dans 2/3 de la population (19, 20).

Comme rappelé plus haut, si 2/3 des belges ont un taux estimé trop élevé (cholestérol total > 190 mg/dL,

LDL-C > 115 mg/dL) explique la grande incidence des maladies cardiovasculaires entre 50 et 75 ans, certains ont des taux extrêmes avec des complications bien plus précoces. Les patients avec une hypercholestérolémie familiale (environ 30,000 belges) ont, suite à une mutation sur un des gènes importants de l'élimination de cholestérol, des taux très élevés de LDL-C, entre 200 et 400 mg/dL. De tels taux de LDL-C deux fois plus élevés expliquent le développement de complications cardiovasculaires deux fois plus tôt (entre 25 et 55 ans). Contrairement à la prévention classique, chez ces patients, il est donc important de corriger les taux de LDL-C bien avant 25 ans, c'est-à-dire au sortir de l'enfance. Le challenge est donc très important, et de nombreux efforts ont été faits depuis quelques années pour faire connaître cette maladie et promouvoir son dépistage notamment par la création d'une association de patients souffrant de l'hypercholestérolémie familiale : l'association « Belchol » (www.belchol.be).

CONCLUSIONS

Cet article a parcouru les quatre problématiques d'actualité dans la prise en charge de l'aspect lipidique en prévention cardiovasculaire. Les articles qui suivent dans cette édition du Louvain Médical détailleront ces points en répondant, nous l'espérons, aux questions des lecteurs.

RÉFÉRENCES

- 1 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. : ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-1818.
- 2 Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2012; 131(4): 157-165.
- 3 Descamps OS. Mettons en pratique le traitement des dyslipidémies selon les nouvelles recommandations européennes. *Louvain Med* 2012; 131(4):166-176.
- 4 Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al; Authors/Task Force Members. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Aug 27. (on print)
- 5 Descamps OS, Brucker E, Toglosoglu L. *Practical case based approach to dyslipidemia in light of the european guidelines*. Book editor: Ashok Kumar. Publisher : intech. 2015.
- 6 Descamps OS. Approche thérapeutique des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2016 ; 135 (9) : 582-599
- 7 Chenu P. Objectifs lipidiques. *Louvain Med* 2016 ; 135 (9) : 577-581
- 8 Descamps OS. Polémique, intolérance, non adhérence et autres contrariétés autour de la prescription des statines. . *Louvain Med* 2016 ; 135 (9) : 600-608
- 9 Descamps OS. Hypercholestérolémie familiale. *Louvain Med* 2016 ; 135 (9) : 613-620
- 10 Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-Cholestérol, une mise à jour. *Louvain Med* 2013; 132 (7): 1-4.
- 11 Descamps OS, Cooney MT, De Backer G, Graham I. A simple multiplier to calculate the impact of HDL cholesterol on cardiovascular risk estimation using SCORE. *Atherosclerosis* 2012; 222:564-566.
- 12 Cholesterol Treatment Trialists, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 ; 376, 1670-1681.
- 13 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
- 14 Descamps OS. Implication pratique des résultats de l'étude IMPROVE-IT: l'association ézetimibe et statine en prévention cardiovasculaire. *J Cardiol* 2015; 27 (1) : 15-19.
- 15 HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013;34(17):1279-91.
- 16 ACCELERATE investigators. Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition With Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01687998>
- 17 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25): 2387-97.
- 18 Descamps OS, De Backer G, Scheen AJ, Balligand J-L, Ducobu J, Radermecker RP, et al; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis. Étude « IMPROVE-IT » : bénéfice de l'ajout d'ézetimibe à une statine pour prévenir les maladies cardiovasculaires, commentaire de la Société Belges d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club. *Louvain Med* 2014; 133(10): 692-701.
- 19 Descamps OS. Hypercholestérolémie familiale. *Louvain Med* 2016 ; 135 (5): 283-290.
- 20 Descamps OS. Hypercholestérolémie Familiale. *J Cardiol* 2015 ; 27 (5) : 145-49.

AFFILIATIONS

1. Centres Hospitaliers Jolimont, Département de Médecine Interne, B-7100 Haine Saint-Paul. Tel 064/23 31 67
2. Cliniques Universitaires Saint-Luc, Service de cardiologie, B-1200 Bruxelles. Tel 02/764 2812

CORRESPONDANCE

Dr. OLIVIER S DESCAMPS

Centres Hospitaliers Jolimont - Département de Médecine Interne
B-7100 Haine Saint-Paul - Tel 064/23 31 67
olivierdescamps@hotmail.com

Cliniques universitaires Saint-Luc - Service de cardiologie
B-1200 Bruxelles - Tel 02/764 2812

LIPITOR[®]

TOTALIP[®]

LIPITOR 10 mg x 28 comprimés	€ 9,17	TOTALIP 10 mg x 30 comprimés	€ 9,68
LIPITOR 10 mg x 84 comprimés	€ 17,81	TOTALIP 10 mg x 100 comprimés	€ 13,58
LIPITOR 20 mg x 28 comprimés	€ 10,74	TOTALIP 20 mg x 30 comprimés	€ 12,00
LIPITOR 20 mg x 84 comprimés	€ 29,89	TOTALIP 20 mg x 100 comprimés	€ 25,55
LIPITOR 40 mg x 84 comprimés	€ 31,90	TOTALIP 40 mg x 100 comprimés	€ 25,46
LIPITOR 80 mg x 98 comprimés	€ 24,46	TOTALIP 80 mg x 100 comprimés	€ 25,07

PROTECTION cardiovasculaire pour vos patients hyperlipidémiques¹⁻¹¹



Parce que l'avenir appartient à vos patients

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Lipitor 10 mg comprimés pelliculés - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés - Totalip 10 mg comprimés pelliculés - Totalip 20 mg comprimés pelliculés - Totalip 40 mg comprimés pelliculés - Totalip 80 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 10 mg contient 27,25 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 20 mg contient 54,50 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 40 mg contient 109,00 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 80 mg contient 218,00 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm avec la mention « 10 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm avec la mention « 20 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm avec la mention « 40 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm avec la mention « 80 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Hypercholestérolémie : Lipitor/Totalip est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. Lipitor/Totalip est également indiqué pour diminuer les taux de total-C et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. Prévention des maladies cardiovasculaires : Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue d'un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : Avant de commencer un traitement par Lipitor/Totalip, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard, ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Lipitor/Totalip. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-C, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte) :** Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant généralement atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote :** Le traitement par Lipitor/Totalip doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine une fois par jour. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires :** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du (LDL-) cholestérol fixés par les recommandations en vigueur. **Patients atteints d'insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). **Patients atteints d'insuffisance hépatique :** Lipitor/Totalip doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). **Patients âgés :** Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. **Population pédiatrique :** **Hypercholestérolémie :** L'utilisation pédiatrique doit uniquement être mise en œuvre par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. Mode d'administration : Lipitor/Totalip est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quel que soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **Contre-indications :** Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients : - Présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale. - Chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6). **Effets indésirables :** Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par Lipitor ; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations : Fréquent : nasopharyngite. Affections hémato-logiques et du système lymphatique : Rare : thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : hyperglycémie. Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. Affections psychiatriques : Peu fréquent : cauchemars, insomnie. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. Affections oculaires : Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. Affections gastro-intestinales : Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleur abdominale haute et basse, éructation, pancréatite. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare : oedème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Fréquent : myalgie, arthralgie, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4). Affections des organes de reproduction et du sein : Très rare : gynécomastie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, oedème périphérique, fatigue, pyrexie. Investigations : Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant Lipitor/Totalip. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Lipitor/Totalip. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous Lipitor/Totalip, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par Lipitor/Totalip (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique :** La base de données clinique de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées. Affections gastro-intestinales : Fréquent : douleur abdominale. Investigations : Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : - Troubles sexuels. - Dépression. - Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4). - Diabète sucré : la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun > 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184073 - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184082 - Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE307727 - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE232933 - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE307754 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401064 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401091 - Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE401107 - Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401116 - Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE401125 - Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401143 - Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE401152 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 10 mg, Lipitor 20 mg et Lipitor 40 mg : 23 juin 1997 - Lipitor 80 mg : 11 mars 2002 - Date de renouvellement de l'autorisation : 30 mars 2013 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** LIPITOR : 06/2015 - TOTALIP : 10/2015. Sous prescription médicale.

1. Pedersen TR et al. JAMA 2005;292(19):2437-45. 2. Sever PS et al. Lancet 2003;361(9364):1149-58. 3. Colhoun HM et al. Lancet 2004;364(9435):685-96. 4. LaRosa JC et al. N Engl J Med 2005;352(14):1425-35. 5. Cannon CP et al. N Engl J Med 2004;350(15):1495-504. 6. Koren MJ, et al. J Am Coll Cardiol 2004;44 (9):1772-79. 7. Schwartz GG et al. JAMA 2001;285 (13):1711-18. 8. Athyros VG et al. Curr Med Res Opin 2002;18 (4):220-28. 9. Wanner C et al. N Engl J Med 2005;353 (3):238-48. 10. Knopp RH et al. Diabetes Care 2006 (7):29:1478-85. 11. Amarenco P et al. N Engl J Med 2006;355 (6):549-59



Objectifs lipidiques

Patrick C. Chenu

Lipid goals

Lipid goals depend on the patients' cardiovascular risk level, patients in secondary prevention being by principle at "very-high risk". For patients in primary prevention, their cardiovascular risk must first be assessed with the aid of the "SCORE" table, except for those who can be classified without any risk calculation, owing to their many cardiovascular risk factors or associated diseases. The calculated risk SCORE must then be modulated by the patients' HDL-cholesterol levels, significant family history of premature cardiovascular disease, and certain others physical, biological, or life style parameters. Depending on the risk score obtained, we next determine the lipid objectives, along with the treatments required to achieve these goals.

KEY WORDS

Keywords: cardiovascular risk, lipid goals

L'objectif lipidique est fonction du niveau de risque cardiovasculaire du patient. Les patients en prévention secondaires sont tous à "très haut risque". Pour les patients en prévention primaire il faut calculer le risque à l'aide de la table "SCORE" sauf pour certains qui seront classifiés sans calcul vu l'importance des facteurs de risque cardiovasculaire ou des maladies associées. Le risque SCORE calculé sera modulé par le taux de HDL-Cholestérol, l'existence d'antécédents familiaux significatifs et d'autres paramètres physiques, biologiques et de mode de vie. En fonction de la classe de risque, l'objectif lipidique est défini ainsi que l'intensité du traitement pour y parvenir.

OBJECTIFS LIPIDIQUES

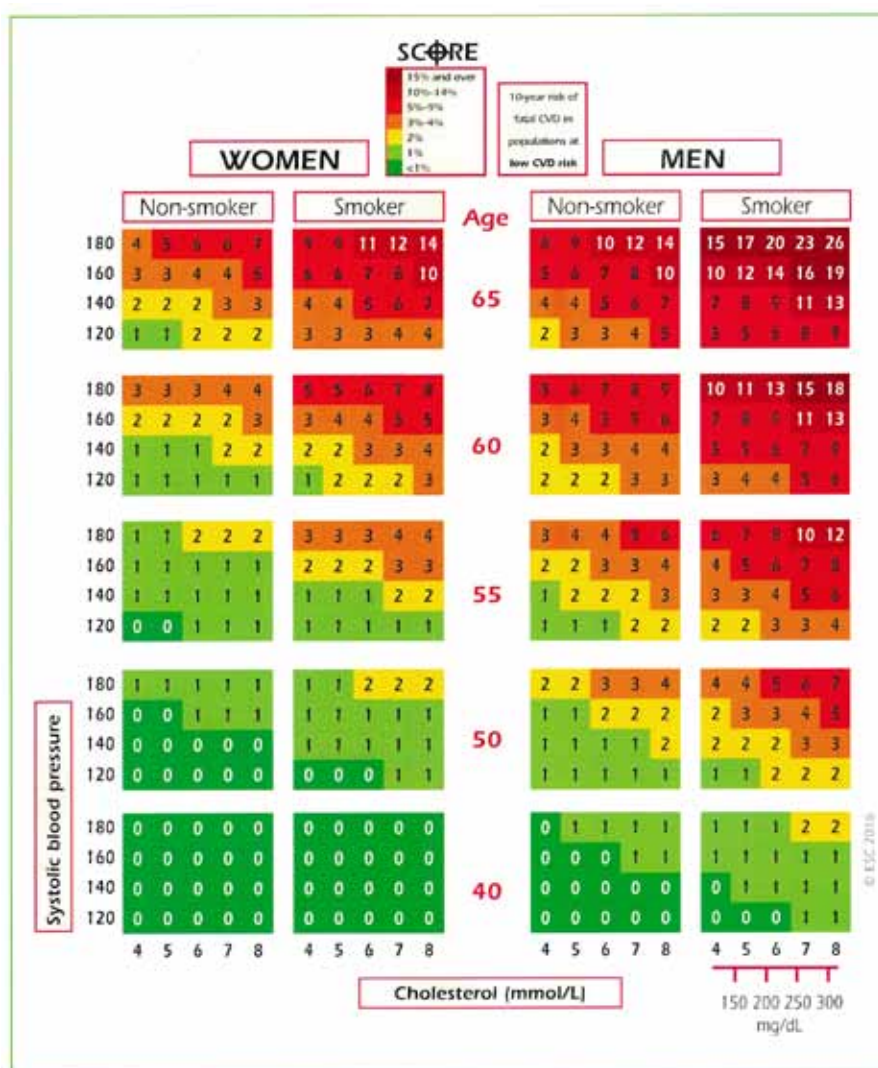
L'objectif lipidique est fonction du niveau de risque cardiovasculaire du patient. Les patients en prévention secondaire sont tous à "très haut risque". Pour les patients en prévention primaire, il faut calculer le risque à l'aide de la table "SCORE" sauf pour certains qui seront classifiés sans calcul vu l'importance des facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV).

Pour calculer le risque cardiovasculaire de décès à 10 ans, on utilise la table SCORE adaptée à la population ciblée. Par exemple, ci dessous la table pour notre population à bas risque cardiovasculaire (1) (Figure 1)

On va définir quatre niveaux de risque avec des taux de mortalité cardiovasculaire à 10 ans différents :

- Très haut risque : > 10%
- Haut risque : 5 à 9%
- Risque modéré : $\geq 1\%$ et < 5%
- Risque bas : < 1%

Figure 1



QUI SONT DANS CES CATÉGORIES ?

TRÈS HAUT RISQUE

Les maladies cardiovasculaires documentées cliniquement : infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu, revascularisation coronaire par angioplastie ou chirurgie, autres revascularisations artérielles, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, anévrisme de l'aorte abdominale et maladies artérielles périphériques.

L'athérosclérose infraclinique documentée par imagerie à l'angiographie coronaire ou à l'échographie carotidienne (l'épaississement du complexe intima-media carotidien ne compte pas).

Le diabète avec dommages aux organes cibles (protéinurie p.ex.). Diabète avec un ou des importants autres facteurs de risques (tabac, hypercholestérolémie, hypertension artérielle).

L'insuffisance rénale chronique avec une GFR < 30 mL/min/1.73 m².

Un risque SCORE ≥ 10%.

HAUT RISQUE

Un seul FRCV mais très marqué comme un LDL-C très élevé (hypercholestérolémie familiale) ou une TA ≥ 180/100 mmHg.

Les autres patients diabétiques (sauf les jeunes de type I et sans FRCV majeurs).

L'insuffisance rénale chronique avec une GFR entre 30 et 59 mL/min/1.73 m².

Un risque SCORE ≥ 5% et < 10%.

RISQUE MODÉRÉ

Un risque SCORE ≥ 1% et < 5%.

RISQUE BAS

Un risque SCORE < 1%

Tableau 1

Femme HDL-C (mg/dL)	Multiplier le score par
< 23	2,4
≥ 23 < 26	2,2
≥ 26 < 28	2
≥ 28 < 30	1,9
≥ 30 < 33	1,8
≥ 33 < 37	1,7
≥ 37 < 40	1,5
≥ 40 < 43	1,4
≥ 43 < 46	1,3
≥ 46 < 49	1,2
≥ 49 < 53	1,1
≥ 53 < 56	1
≥ 56 < 60	0,9
≥ 60 < 65	0,8
≥ 65 < 69	0,7
≥ 69 < 74	0,6
≥ 74 < 80	0,5
≥ 80	0,4

Tableau 2

Homme HDL-C (mg/dL)	Multiplier le score par
< 23	1,6
≥ 23 < 27	1,4
≥ 27 < 31	1,3
≥ 31 < 36	1,2
≥ 36 < 41	1,1
≥ 41 < 47	1
≥ 47 < 55	0,9
≥ 55 < 63	0,8
≥ 63 < 72	0,7
≥ 72 < 83	0,6
≥ 83	0,5

Le risque calculé peut-être modifié par des “modulateurs” de risque comme par exemple :

- HDL-Cholestérol : on multiplie le risque SCORE par un coefficient en fonction du taux de HDL-C (2,3) (Tableaux 1 et 2)
- Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce (parents du premier degré, avant 55 ans chez l’homme et avant 65 ans chez la femme) : on multiplie le risque SCORE par 1.7 pour les femmes et par 2 pour les hommes.(4).
- On multiplie le risque SCORE par 1.1 pour chaque point suivant :
 - Triglycérides > 150 mg/dL
 - Lp(a) > 30 mg/dL
 - Tour de taille > 80 cm chez la femme et > 94 cm chez l’homme
 - Sédentarité
 - Précarité sociale
 - Lp(a) > 30 mg/dL
 - Hs-CRP > 0.9 mg/dL

Ce multiplicateur de 1.1 est empirique et ne se base pas sur des évidences.

QUELS SONT LES OBJECTIFS-CIBLES LIPIDIQUES ?

LES TRIGLYCÉRIDES

Un taux de triglycéride > à 150 mg/dL est un facteur de risque cardiovasculaire mais bien moins puissant que le taux de LDL-C (5). Il n’y a pas d’évidence que ce taux de 150 mg/dL soit une cible thérapeutique.

LE HDL-CHOLESTÉROL

Un taux bas de HDL-cholestérol (< 40 mg/dL chez l’homme et < 45 mg/dL chez la femme) est associé à un haut risque cardiovasculaire (6) mais on pense que le HDL-C est plutôt un marqueur qu’un facteur de risque. Les médicaments qui augmente le taux de HDL-C n’ont pas démontrés une diminution des événements cardiovasculaire (acide nicotinique (7), torcetrapib (8))

LE LDL-CHOLESTÉROL

Tant en prévention primaire qu’en prévention secondaire il y’a une association entre le taux de LDL-C et le risque de maladie cardiovasculaire (9). La diminution du LDL-C diminue le risque d’évènements cardiovasculaire (10, 11).

En fonction de la classe de risque les cibles pour le LDL-C sont (11-14) :

Très haut risque :

< 70 mg/dL

(Classe de recommandation I, Niveau d'évidence B)

Haut risque :

< 100 mg/dL

(Classe de recommandation I, Niveau d'évidence B)

Risque modéré et bas :

< 115 mg/dL

(Classe de recommandation IIa, Niveau d'évidence C)

Dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote les cibles LDL-C sont :

< 135 mg/dL chez l'enfant ;

< 100 mg/dL chez l'adulte ;

< 70 mg/dL chez l'adulte avec maladie cardiovasculaire ou diabète.

Et en fonction des taux de LDL-C l'intensité du traitement se modifie (1) (Figure 2.)

Figure 2

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.6 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.6 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 to <10, or high-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled	Lifestyle advice and drug treatment for most	Lifestyle advice and drug treatment	Lifestyle advice and drug treatment
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high-risk	Lifestyle advice, consider drug	Lifestyle advice and concomitant drug treatment	Lifestyle advice and concomitant drug treatment	Lifestyle advice and concomitant drug treatment	Lifestyle advice and concomitant drug treatment
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

RÉFÉRENCES

1. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37, 2315–2381.
2. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A *et al.* 'How Much Does HDL Cholesterol Add to Risk Estimation? A report from the SCORE Investigators'. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 304–314.
3. Descamps OS, Cooney MT, De Backer G, Graham I. 'A Simple Multiplier to Calculate the Impact of HDL Cholesterol on Cardiovascular Risk Estimation Using SCORE'. *Atherosclerosis* 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.035>.
4. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R *et al.* 'European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Fourth Joint
5. Task Force of the European Society on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice'. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (Suppl 2): S1–S112.
6. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, *et al.* Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450–458.
7. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS *et al.* Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345–1361.
8. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2014; 371: 203–212 July 17, 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1300955
9. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M *et al.* Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events ILLUMINATE Investigators. *N Engl J Med* 2007 Nov 22; 357(21): 2109–22.
10. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R *et al.* Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490–1500.
11. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O *et al.* European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
12. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH *et al.* Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–590.
13. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 316–322.
14. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS *et al.* Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–3490a.
15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, *et al.* Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.

CORRESPONDANCE

Pr. PATRICK C. CHENU

Cliniques universitaires Saint-Luc
Cardiologie
avneue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

Approche thérapeutique des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire

Olivier S Descamps

Therapeutic approach to dyslipidemia in cardiovascular prevention

The latest guidelines, issued in August 2016 by both the European society of cardiology and European atherosclerosis society, have shed light on the therapeutic means to be implemented in order to achieve the cardiovascular risk-based lipid targets. The dietary recommendations focusing on the reduction of saturated fatty acid intakes, along with the increased consumption of grain products, vegetables, fruits, and fish, remain essential for an optimal preventive approach to cardiovascular diseases. Their benefits extend well beyond their measurable effects on the lipid profile. If these measures prove insufficient, they should be complemented by drug therapy in high-risk patients. In very-high-risk patients (e.g., with cardiovascular disease, diabetes, or renal insufficiency), drug therapy is, however, added immediately, irrespective of dietary compliance. Statins are the first-line agents for reducing LDL-cholesterol levels and must be chosen and prescribed to the required dose in order to achieve the predetermined target. Ezetimibe can be administered in combination with a statin to better reach these targets or in the event of intolerance to high statin doses. Second-line treatments, including ezetimibe, fibrates, or omega-3 supplementation in addition to ongoing statin therapy, are aimed at correcting non-HDL cholesterol levels. The introduction and reimbursement of these new drugs will likely complement these therapeutic tools.

KEY WORDS

Cardiovascular diseases, cardiovascular prevention, lipoproteins, LDL-cholesterol, atherosclerosis.

Les dernières recommandations publiées en août 2016 par les sociétés européennes d'athérosclérose et de cardiologie ont clarifié les moyens thérapeutiques à mettre en œuvre pour atteindre les cibles lipidiques établies en fonction du risque cardiovasculaire. Les recommandations diététiques mettant l'accent sur la réduction des acides gras saturés et l'augmentation des produits céréaliers, légumes, fruits et poissons restent indispensables pour une bonne approche préventive des maladies cardiovasculaires. Leurs bénéfices vont au-delà de leurs effets mesurables sur le profil lipidique. Si insuffisantes, elles seront suivies par l'addition d'un médicament chez les patients à risque élevé. Chez les patients à risque très élevé (coronarien, diabétique, insuffisant rénaux par exemple), l'addition d'un médicament n'attendra toutefois pas la compliance diététique. Une statine sera le médicament de première ligne pour réduire le LDL-cholestérol et sera choisie et prescrite à la dose nécessaire pour atteindre la cible prédéterminée. L'ézetimibe pourra appuyer la statine pour atteindre ces cibles ou en cas d'intolérance à des doses élevées de statine. Les traitements de deuxième ligne incluant l'addition à la statine d'ézetimibe, de fibrate ou d'oméga 3 seront destinés à corriger le non HDL-cholestérol. L'arrivée et le remboursement de nouveaux médicaments viendront compléter ces outils thérapeutiques.

Que savons-nous à ce propos ?

- Les statines ainsi que l'ézetimibe ont prouvé leur efficacité en matière de correction du cholestérol LDL et de réduction du risque cardiovasculaire.
- L'objectif est d'atteindre un taux de LDL-C et de non HDL-C inférieur aux taux cibles définis selon le risque cardiovasculaire

Que nous apporte cet article ?

- Les statines en association ou non avec l'ézetimibe sont les traitements de première ligne pour corriger le LDL-C en prévention cardiovasculaire.
- En deuxième ligne, la correction du non HDL-C peut requérir la combinaison de la statine avec l'ézetimibe si cela n'a pas encore été fait, un fibrate ou des acides gras oméga3 à dose pharmacologique.

What is already known about the topic?

- Statins and ezetimibe have proven effective for correcting LDL-cholesterol levels and reducing cardiovascular risk.
- The aim is to achieve non-HDL-cholesterol and LDL-cholesterol levels below the cardiovascular risk-based targets.

What does this article bring up for us?

- Statins, whether combined or not with ezetimibe, are the first-line treatments for correcting LDL-C level in terms of cardiovascular prevention.
- For second-line, correcting non-HDL-C levels may require the combination of ezetimibe with a statin (if not yet done), fibrate, or omega-3 fatty acids at pharmacological dosages.

1. INTRODUCTION

En matière de stratégie thérapeutique, les nouvelles recommandations édictées fin août 2016 (à l'occasion du Congrès ESC. Guidelines on the management of Dyslipidaemias) par les sociétés européennes d'athérosclérose (EAS) et de cardiologie (ESC) ont renforcé celles de la précédente version de 2011 (1), tout en poursuivant les principes basés sur la théorie du LDL. Selon cette théorie, toute réduction du cholestérol LDL s'accompagne d'une réduction du risque cardiovasculaire, proportionnellement à l'importance de la réduction du LDL-cholestérol (LDL-C). On visera donc à prescrire avant tout un traitement qui réduit le taux de LDL-cholestérol de manière à atteindre la cible de LDL-C soit une statine combinée ou non à l'ézétimibe. Dans un deuxième temps, on visera à atteindre aussi la cible pour le non HDL cholestérol (non HDL-C). Le problème très en vogue de l'intolérance aux statines sera abordé séparément (2).

Mais avant tout, il est utile de rappeler qu'une approche multifactorielle reste le point le plus important dans la prévention cardiovasculaire. Selon celle-ci, les recommandations diététiques restent indispensables même si leurs effets sur le profil lipidique sont souvent mineurs (peu d'effet sur le LDL-cholestérol, mais souvent plus d'effet sur les triglycérides) comparé aux médicaments. Nous les rappellerons donc d'abord.

Dans tous les cas, il est important d'impliquer le patient dans la prise de décision des moyens pour prendre en charge son risque cardiovasculaire.

2. QUELS MOYENS THÉRAPEUTIQUES ?

Les recommandations diététiques restent indispensables pour une bonne approche préventive des maladies cardiovasculaires. En cas de non correction du LDL-C (et du Non HDL-C) malgré une alimentation rééquilibrée, elles seront suivies par l'addition d'un médicament chez les patients à risque élevé. Chez les patients à risque très élevé (antécédents cardiovasculaires, diabétique, insuffisant rénaux par exemple), l'addition d'un médicament n'attendra toutefois pas la compliance à une alimentation équilibrée. Ainsi, un traitement médicamenteux devra être instauré dès la survenue d'un événement cardiovasculaire ou dans les premiers mois après la découverte d'un diabète ou d'une insuffisance rénale. Pour les autres catégories de risque en prévention primaire, on peut mettre le temps à profit pour renforcer les efforts diététiques et évaluer leurs répercussions sur le profil lipidique (Figure 1).

2.1. DES MESURES HYGIÈNE-DIÉTÉTIQUES TOUJOURS

Il ne faut surtout pas négliger l'importance de l'arrêt du tabagisme, d'activité physique (2,5 à 5 heures par semaine ou 30 à 60 minutes par jour, à un niveau modérément vigoureux) et d'un bon équilibre alimentaire : réduire les acides gras saturés, en mettant l'accent sur les produits céréaliers, légumes, fruits et poissons.

Même si les effets de ces changements d'habitude semblent négligeables sur le profil lipidique, de nombreuses autres effets qui allait bien au-delà des variations lipidiques mesurables ont été démontrés : effets sur la distribution des lipoprotéines (petites et denses, ...), sur l'oxydation, sur la coagulation, l'inflammation et sur la fonction endothéliale (3). De plus, on comprend de plus en plus que de petites modifications de LDL cholestérol (par exemple 15 mg/dL) telles celles engendrées par des petites variations génétiques ou des changements alimentaires prolongés tout au long d'une vie ont des effets bénéfiques bien plus grand que ceux engendrés par les médicaments donnés tardivement dans la vie (Figure 2).

2.1.1 Macronutriments

En 2014, une méta-analyse des études randomisées et contrôlées pour les macronutriments semait le doute sur la preuve d'un effet bénéfique significatif cardiovasculaire de la réduction des apports en graisses saturées ou de leur substitution par des graisses mono ou polyinsaturées. Globalement, seule la réduction des graisses dites « trans » démontrait un bénéfice (4). Démontrer un effet dans des études d'intervention diététique n'est pas simple en raison de la nécessité d'importantes tailles de cohorte et durées de suivi, de la difficulté à maintenir l'adhésion des participants au programme alimentaire, des inégalités d'efforts entre groupes soumis à des régimes différents et du fait qu'un changement d'un nutriment introduit aussi le changement d'autres.

Actuellement, les recommandations officielles se basent donc toujours sur la nature des variations lipidiques apportées par les macronutriments et sur les résultats positifs démontrées dans les études d'observations : supprimer les grasses « trans » (industrielles) et substituer les graisses saturées par des graisses polyinsaturées pour réduire la quantité à moins de 10% d'apport calorique par jour. On évitera la substitution par des glucides qui souvent augmente les taux de triglycérides ou par trop des acides gras mono-insaturés qui réduisent le taux de HDL-C. Il n'y a plus de recommandations en ce qui concerne la quantité de cholestérol alimentaire (jaune d'œuf, crustacés ...)

Pour les individus avec une dyslipidémie plus sévère, on intensifie ces recommandations selon le(s) paramètre(s) altéré(s). Chez les patients avec des taux sévèrement élevé de cholestérol sanguin, on recommande moins de 300 mg/jour de cholestérol ingéré.

2.1.2. Aliments simples

Les fibres solubles surtout d'orge et d'avoine (contenant des bêta-glucans, recommandés à au moins 3 g/jour) ou les protéines de Soja (voir aussi plus bas les stanols et stérols considérés aux doses recommandées comme compléments alimentaires) réduisent modestement (<10%) le taux de LDL-C (1). Contrairement à une croyance bien ancrée, la consommation de poissons gras ne modifie pas les taux de LDL-C mais ont des effets bénéfiques sur la prévention cardiovasculaire comme l'a montré encore

Figure 1a

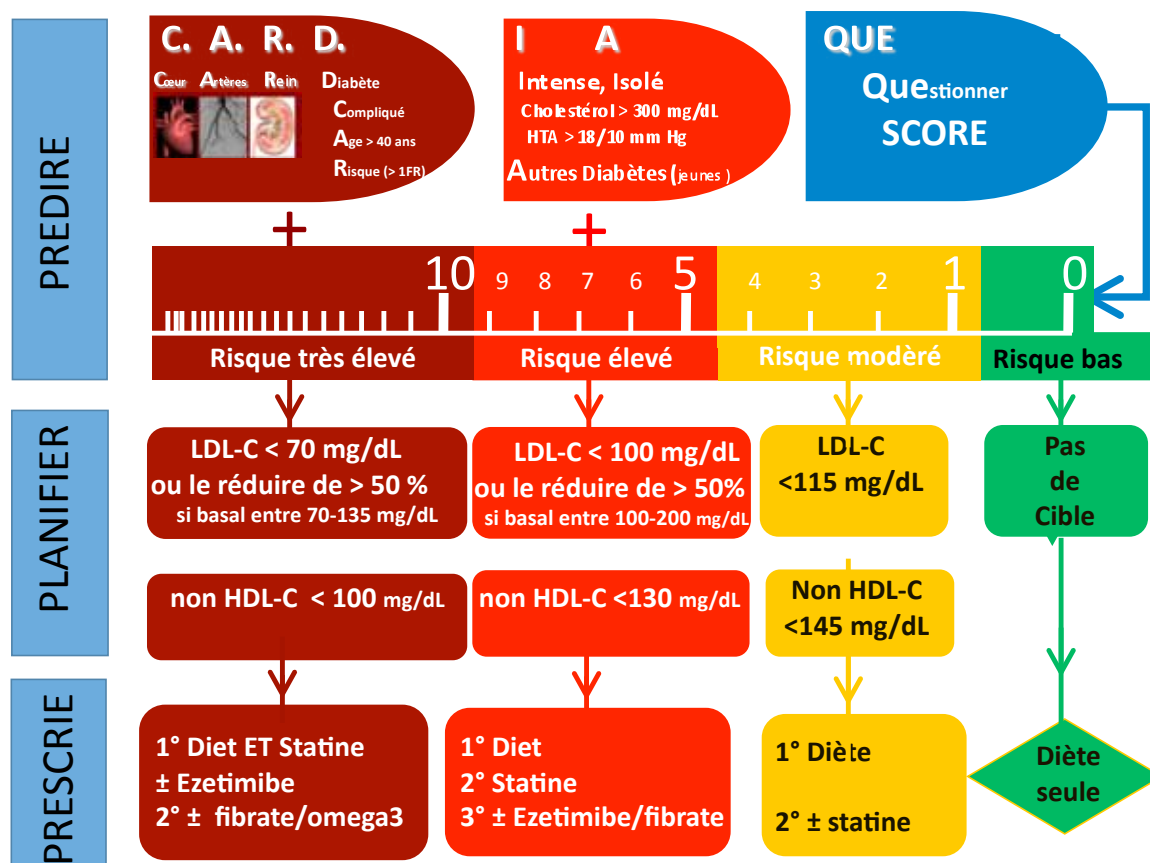
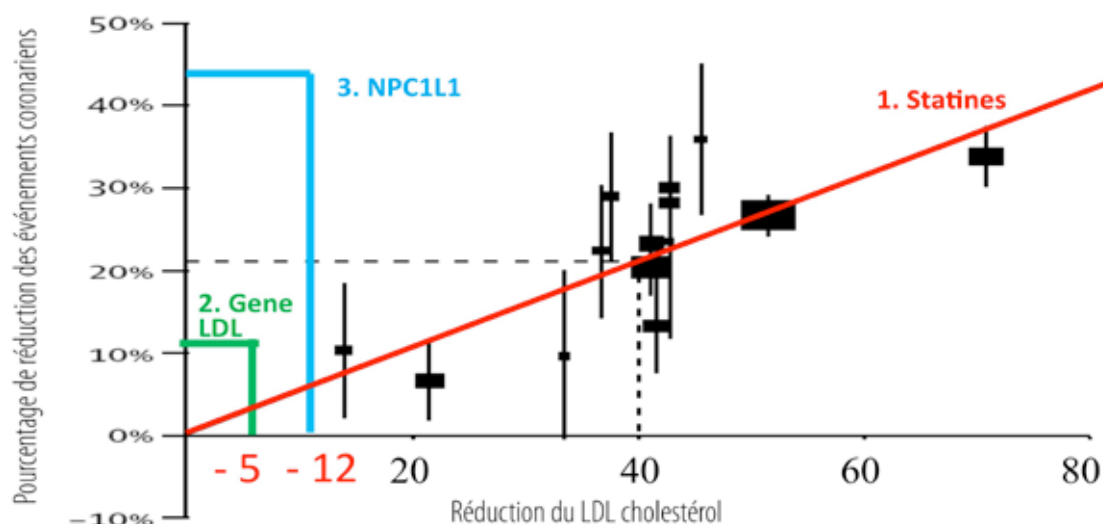


Figure 1b

Femmes										Hommes									
Non fumeuses					Fumeuses					Non fumeurs					Fumeurs				
Age					Age					Age					Age				
≥170					≥170					≥170					≥170				
8 10 13 16					16 20 24 30					15 18 22 27					28 34 41 48				
6 7 9 11					12 14 18 22					10 13 16 20					20 25 30 36				
4 5 6 8					8 10 13 15					7 9 11 14					15 18 22 27				
3 3 4 5					6 7 9 11					5 6 8 10					10 13 16 19				
≥150					≥150					≥150					≥150				
5 6 8 9					10 12 15 18					10 12 15 18					19 23 28 34				
3 4 5 7					7 8 10 13					7 8 11 13					13 17 20 25				
2 3 4 5					5 6 7 9					5 6 7 9					9 12 15 18				
≥130					≥130					≥130					≥130				
2 2 3 3					3 4 5 6					3 4 5 6					7 8 10 13				
≥110					≥110					≥110					≥110				
2 2 3 3					3 4 5 7					6 8 10 12					12 15 19 23				
≥90					≥90					≥90					≥90				
1 1 1 2					4 5 6 8					4 5 7 8					9 11 13 17				
≥70					≥70					≥70					≥70				
1 1 1 2					3 3 4 5					3 4 5 6					6 8 9 12				
≥50					≥50					≥50					≥50				
1 1 1 1					2 2 3 4					2 3 3 4					4 5 7 8				
≥30					≥30					≥30					≥30				
1 1 1 1					1 1 2 2					1 2 2 3					8 10 12 15				
≥10					≥10					≥10					≥10				
0 0 1 1					1 1 1 1					1 1 1 2					6 7 9 11				
≥5					≥5					≥5					≥5				
0 0 0 0					0 0 0 0					0 0 0 0					3 3 3 5				
Cholestérol total (mg/dL)					Cholestérol total (mg/dL)					Cholestérol total (mg/dL)					Cholestérol total (mg/dL)				
≥175					≥175					≥175					≥175				
≥150					≥150					≥150					≥150				
≥125					≥125					≥125					≥125				
≥100					≥100					≥100					≥100				
≥75					≥75					≥75					≥75				
≥50					≥50					≥50					≥50				
≥25					≥25					≥25					≥25				
≥10					≥10					≥10					≥10				
≥5					≥5					≥5					≥5				
≥2					≥2					≥2					≥2				
≥1					≥1					≥1					≥1				
≥0,5					≥0,5					≥0,5					≥0,5				
≥0,2					≥0,2					≥0,2					≥0,2				
≥0,1					≥0,1					≥0,1					≥0,1				
≥0,05					≥0,05					≥0,05					≥0,05				
≥0,02					≥0,02					≥0,02					≥0,02				
≥0,01					≥0,01					≥0,01					≥0,01				
≥0,005					≥0,005					≥0,005					≥0,005				
≥0,002					≥0,002					≥0,002					≥0,002				
≥0,001																			

Figure 2 Réduction du risque cardiovasculaire selon la réduction du taux de cholestérol LDL associée à diverses conditions :

- (1) (En rouge), effet observé avec les traitements à court terme avec des statines (figure adaptée de la courbe du CTT dans (CTT, second cycle. Lancet 2010; 376: 1670–81)
- (2) (En vert), effet moyen observé avec divers variants génétiques présents au niveau de divers gènes codant pour des protéines participant à la clearance des LDL (récepteurs aux LDL, apoB, PCSK9, apoE, SORT1, ABCG8 et HMG-Co Réductase) et responsables d'une réduction même faible du taux de cholestérol LDL.
- (3) (En bleu), effet moyen observé avec les variants génétiques présents au niveau d'un gène (NPC1L1, codant pour une protéine participant à l'absorption du cholestérol intrainestinal) et responsables d'une réduction même faible du taux de cholestérol LDL.



la méta-analyse de Delgado-Lista (5) chez les personnes ayant un risque cardiovasculaire élevé : réduction du risque d'accident cardiovasculaire (-10%), de mortalité cardiaque (-9%), des accidents coronariens mortels ou non mortels (-18%) et de mortalité totale (tendance de -5%).

2.1.3. Les styles alimentaires

Bien que le régime méditerranéen (Tableau 1) modifie peu le profil lipidique (une petite augmentation des HDL et une légère diminution des triglycérides), ils sont intéressants. Par exemple, l'étude PREDIMED (6) enrôlant 7447 participants à haut risque cardiovasculaire, mais sans maladie cardiovasculaire (dont 2425 étaient diabétiques) a démontré que deux types de régimes méditerranéens

(enrichis soit d'un litre d'huile d'olive par semaine, soit de 30 gr de noix ou amandes ou noisettes par jour) résultaient après 4,8 ans de suivi en une réduction de 30 % des événements cardiovasculaires.

2.2. LES STATINES TOUJOURS EN PREMIÈRE LIGNE DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Quand il faut prescrire un médicament, les statines sont le traitement de première ligne quel que soit le profil lipidique. Les statines, en plus de réduire le cholestérol LDL de 30 à 55% réduisent légèrement le taux de triglycérides et augmentent légèrement le taux de HDL-C (Tableau 2) et ont prouvé leur bénéfice en prévention cardiovasculaire.

Tableau 1 Alimentation méditerranéenne

A recommander		A limiter
Noisette, noix, amande ≥30 g/ Jour	Fruits frais ≥3 portions/ Jour	Beurre et margarine <1 portion / Jour
Huile d'olive ≥4 c. à s./ Jour	Végétaux ≥2 portions / Jour	Soda <1 verre/ Jour
Vin avec les repas (si habitude) ~ 7 verres/ semaine	Poisson (surtout gras), crustacés ... ≥3 portions / Jour semaine	Viennoiseries, sucreries, pâtisseries, <3/semaine
	Viande blanche plutôt que rouge.	Viande rouge, hachée, préparée, <1 / Jour.

Tableau 2 Efficacité de différents traitements sur le profil lipidique et la prévention cardiovasculaire

1. La puissance des statines en terme de réduction du LDL-C varient de 30 à 55% selon le classement croissant (ils sont indiqués à partir de leur dose minimale disponible en pharmacie): pravastatine 20 mg (PRAVASINE® ou générique), fluvastatine (LESCOL®) 40 mg, simvastatine 20 mg (Zocor® ou générique), atorvastatine 10 mg (Lipitor®, Totalip®, ou générique), rosuvastatine 10 mg (Crestor®). Chaque doublement de la dose s'accompagne d'une réduction supplémentaire de 5%.
2. Ezetrol® est disponible aussi en combinaison avec la simvastatine (Inegy®) ou avec l'atorvastatine (Atozet®).
3. Sous forme de LIPANTHYL®, FENO GAL® ou fénofibrate générique. L'augmentation du taux de HDL-C par le fibraté est souvent peu importante dans le diabète.

	LDL-C	HDL-C	TG	NON HDL-C	RÉDUCTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE
Statines (1)	↓↓↓	↑	↓↓	↓↓↓↓↓	Équation „- 20% pour chaque réduction de 40 mg/dl de C-LDL“ (nombreuses études, Meta-analyse CTT)
Ezetimibe (2)	↓↓	-	↓	↓↓↓	Même équation que les statines (Etude IMPROVE IT)
Fibrates (3)	↓	(↑)	↓↓↓	↓↓↓	-31% si TG élevé & HDL bas (Etude ACCORD)
Omega 3	↓ ()	(↑)	↓↓↓	↓↓↓	Pas de preuve d'un bénéfice (Etude en cours)
Acide nicotinique (niacine)	↓↓	↑↑	↓↓↓	↓↓↓	Pas de bénéfice démontré (Etude HPS-2 THRIVE et AIM-High)

2.2.1. Effets sur le LDL-C

Chaque statine a une puissance différente en terme de réduction du LDL-C (7). En général, les niveaux de puissance de réduction du LDL-C par les différentes statines sont, aux doses minimales prescriptibles, 25% de réduction du LDL-C pour la pravastatine 20 mg (générique, PRAVASINE®, PRAREDUCT®) ou la fluvastatine 40 mg (LESCOL® 40 mg), 35% pour la Simvastatine 20 mg (générique ou ZOCOR®) et l'atorvastatine 10 mg (LIPITOR®, TOTALIP®, générique) et 45% pour la rosuvastatine 10 mg (CRESTOR®, bientôt générique en 2017). Chaque doublement de la dose de statine permet d'obtenir une réduction additionnelle de 5-6% (Figure 3).

2.2.2. Bénéfice cardiovasculaire

La méta-analyse des études d'intervention avec les statines (« Cholesterol Treatment Trialists ou CTT méta-analyse », 170.000 participants de 26 études d'intervention) démontre que **chaque abaissement de 40 mg/dl résulte en une réduction d'environ 20% de l'incidence des événements cardiovasculaires à 4-5 ans** (Infarctus du myocarde, mortalité cardiaque, AVC). (Figures 2 et 4)

2.2.3. Effets secondaires et surveillance

Les douleurs, sensibilités, crampes et faiblesses musculaires restent un sujet de grande polémique en ce moment bien

que très probablement surévalué, de même que l'effet des statines sur la tolérance glucidique. Ils seront détaillés dans une publication de cette revue (2)

Symptômes musculaires

Les effets secondaires les plus gênants et les plus médiatisés associés à la prise de statine sont les plaintes musculaires qui surviennent chez 7 à 29% des patients selon les études d'observation et les registres (8). Les facteurs qui semblent prédisposer sont le sexe féminin, l'origine asiatique, un poids bas, la présence de maladie multisystémique. Ces plaintes rebaptisées « SAMS » (*Statin-associated muscle symptom*) n'ont rien de spécifique si bien que l'on intègre sous le nom de SAMS, toutes plaintes musculaires (douleur, faiblesse, crampes) avec ou sans taux modérément élevé de CPK (CPK < 10 x normale). Quelques caractères plus typiques sont la symétrie, le caractère précoce (dans les 4-5 semaines), la localisation proximale, touchant de larges groupes musculaires (cuisse, fesse et dos), surtout si la personne est physiquement active. L'apparition de douleurs plusieurs années après le début de la statine peut résulter d'une augmentation de dose, une insuffisance rénale/hépatique ou une interaction médicamenteuse. Elles sont malheureusement la cause principale de non-adhésion et d'arrêt du traitement par statine. La causalité avec la statine reste toutefois incertaine car les études contrôlées et randomisées ne montrent pas de différence *versus* placebo. Le mécanisme reste aussi mal compris : des

Figure 3 Illustration de la réduction du taux de LDL-C par différents traitements hypolipémifiants et moyens pour réduire le cholestérol LDL (LDL-C) d'au moins 50%

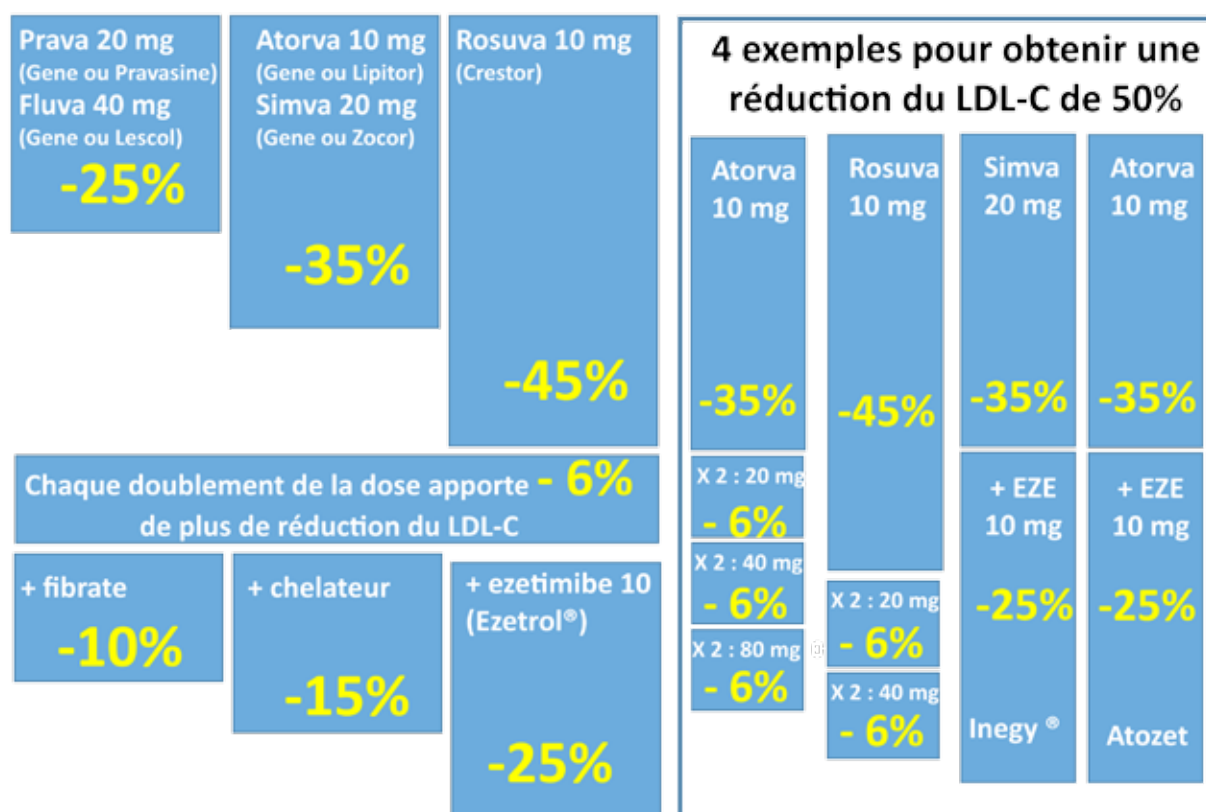
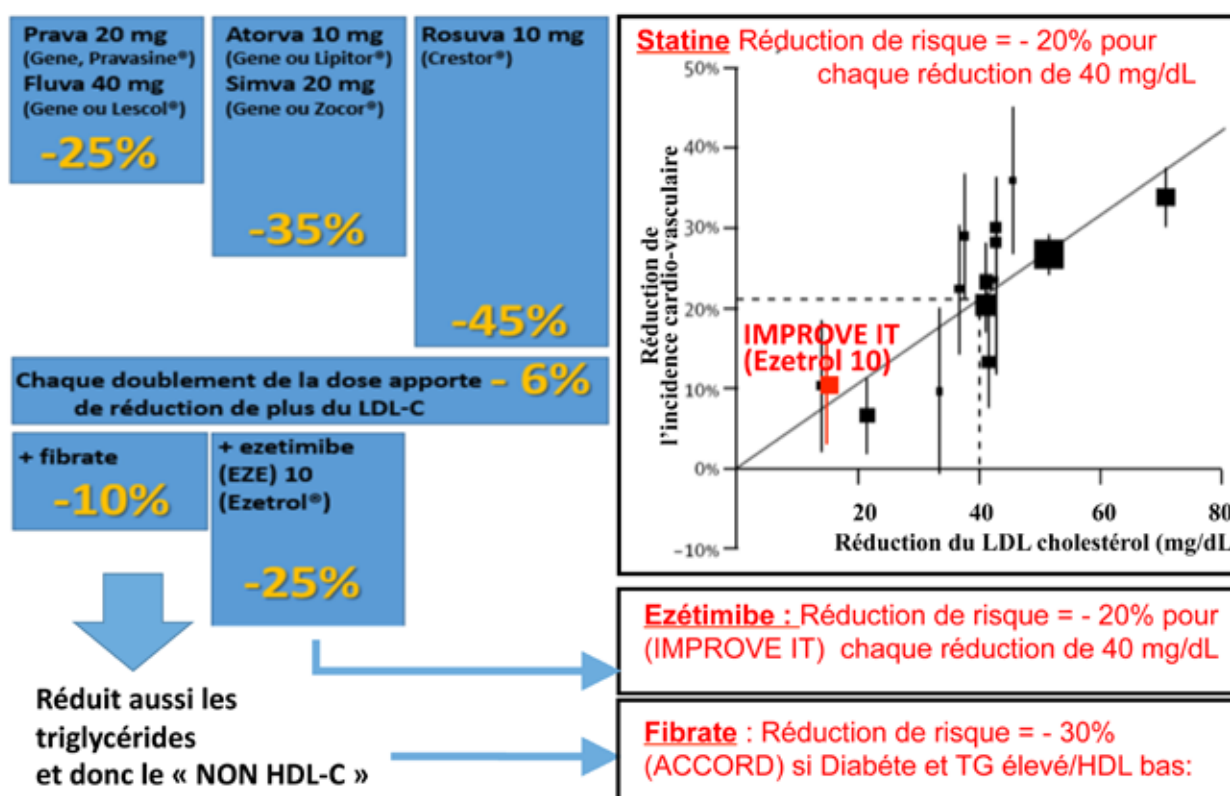


Figure 4 Illustration du bénéfice cardiovasculaire par différents traitements hypolipémifiants



altérations de la fonction mitochondriale, de la production d'énergie et de la dégradation des protéines musculaires ont été évoqués. De nombreuses autres causes fréquentes (activité physique, diabète, ...) et d'autres médicaments peuvent aussi causer des plaintes musculaires : anti-inflammatoires (glucocorticoïdes), antipsychotiques (risperidone, halopéridol), immunosuppresseur ou antiviraux (inhibiteurs de la protéase), autres hypolipémiants (gemfibrozil), ou d'autres substances telles qu'alcool, opioïdes et cocaïne.

Les statines ont aussi été associées à des élévations asymptomatiques des CPK (généralement moins que 4 X la normale), plus rarement (<1/10000 par an avec une dose standard de statine comme simvastatine 40 mg), une myosite qui est une vraie inflammation du muscle avec douleurs musculaires et élévations plus importantes de CPK (CPK > 10 x la normale). Ces myosites sont peu dangereuses sauf si l'atteinte musculaire s'étend (CPK > 40 x la normale) et se transforme en rhabdomyolyse avec myoglobulinurie et insuffisance rénale, ce qui survient très rarement (1/100000 par an).

Risque de diabète

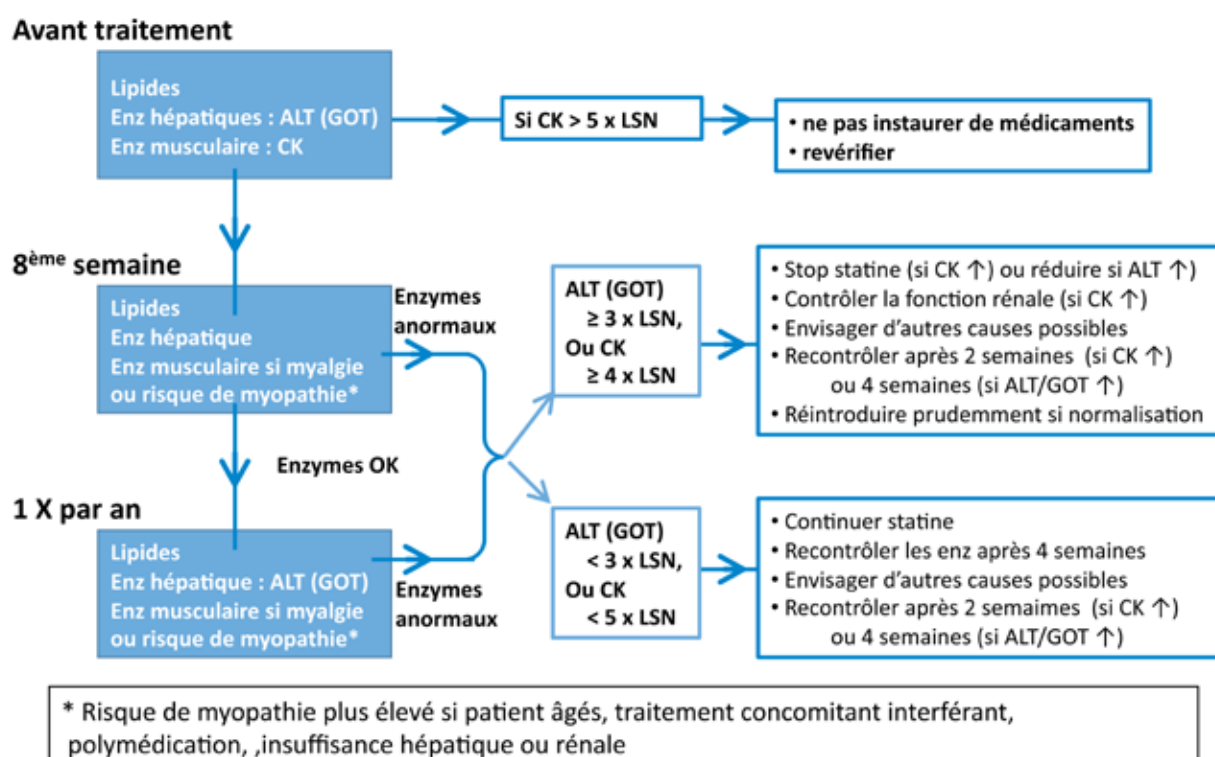
Des études avec les statines telles que PROVE-IT ou JUPITER avaient montré le développement de nouveaux cas de diabète sous traitement par statines (9). Diverses méta-analyses (l'une d'elle incluant un quart de millions de d'individus traités par statine dans 135 études randomisées) confirment une majoration de 9 % du risque de diabète (9). Ceci se traduit donc par une augmentation

d'un cas de diabète par 255 sujets sur quatre ans (1 % par décennie), soit un très faible risque en regard du bénéfice cardiovasculaire. Une autre méta-analyse sur les cinq études comparant régime intensif *versus* plus classique par statines (32 753 participants) a montré une augmentation de 12 % du risque de diabète sur 2-5 ans de suivi (2 % par décennie) (9). L'augmentation du risque diabétique est corrélée aux doses utilisées et à l'existence de certains facteurs préexistants (intolérance au glucose, obésité, hypertension et existence d'une hypertriglycéridémie à jeun). Le mécanisme sous-jacent à cet effet reste inconnu. *In vitro*, les statines affectent la fonction des cellules- β et diminuent la sensibilité à l'insuline. Plus récemment, une étude génétique de type "randomisation mendélienne" suggère une relation entre réduction constitutionnelle d'activité de l'HMG-CoA réductase (la cible des statines) et une légère augmentation du poids (~ 300 grammes) (9). Curieusement, chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale ou avec des taux élevés de lipoprotéine(a), on observe une prévalence moindre de diabète et un risque moindre de diabète de novo sous statines (35).

Autres précautions

Les recommandations sur la manière de pourvoir au problème des gênes musculaires liées aux statines sont présentées dans une publication de cette revue (2). Rappelons juste qu'il est utile de doser les CPK avant tout début de traitement mais qu'il n'est plus utile de le faire une fois le traitement démarré sauf en cas de

Figure 5 Surveillance d'un traitement par statine (applicables aux autres)



symptômes (Figure 5). En ce qui concerne la surveillance hépatique, les précautions d'usage sont de surveiller les enzymes hépatiques avant le début du traitement et au cours du traitement (1 X par an). Si une augmentation des valeurs des enzymes hépatiques persiste pendant une période prolongée à un niveau 3 fois supérieur aux valeurs normales, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement est recommandé (Figure 5).

Il faut rester vigilant à propos des interactions médicamenteuses (Tableau 3). Toutes les statines sauf la pravastatine et la rosuvastatine subissent leur métabolisme via les cytochromes (principalement l'isoenzyme CYP3A mais aussi les CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6). Rappelons aussi que le jus de pamplemousse contient un ou plusieurs composants qui modifient le métabolisme de certaines statines (comme l'atorvastatine) mais seulement à plus d'un litre par jour ! Un verre de 250 ml par jour n'occasionnera aucun problème.

Tableau 3 Médicaments interagissant potentiellement avec les statines métabolisées par la CYP3A4 et pouvant occasionner une augmentation du risque de myopathie et rhabdomyolyse

Anti-infectieux	Anti-Calciques	Autres
Itraconazole	Verapamil	Ciclosporine
Ketoconazole	Diltiazem	Danazol
Clarithromycine	Amlodipine	Amiodarone
Erythromycine		Gemfibrozil
Telithromycine		
Inhibiteurs des protéases du HIV		Jus de pamplemousse (à plus d'un litre par jour !).

2.3. L'ÉZÉTİMIBE À COMBINER POUR ATTEINDRE LES CIBLES

2.3.1. Effets lipidiques

L'addition d'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol, à une statine permet d'obtenir une réduction additionnelle du LDL cholestérol de 20 à 25% (Tableau 2). Ensemble ils permettent d'obtenir les réductions de plus de 50% du taux de LDL-C comme cela est nécessaire en prévention chez les patients à risque très élevé (Figure 1). Un effet moins connu et pourtant intéressant de l'ézétimibe est son effet stabilisateur sur la variabilité de la réduction du LDL-C, comme cela a été démontré dans une méta-analyse portant sur 24 études (10). Cette propriété permet une meilleure prédiction de l'effet lipidique, et donc en pratique, de mieux ajuster le traitement à la cible poursuivie.

2.3.2. Bénéfice cardiovasculaire

Dans l'étude IMPROVE-IT (18144 patients à très haut

risque CV), l'addition d'ézétimibe chez des patients dont le taux de LDL-C était déjà considérablement abaissé (70 mg/dL) par la statine a permis une baisse supplémentaire de 16 mg (soit les 20% d'effet hypocholestérolémiant de l'ézétimibe) et sur les 6 ans de suivi une réduction des événements CV de 6,4% en analyse « intention-to-treat » (tous patients même ayant abandonné le traitement) et de 7,8% en analyse « on-treatment » (seulement ceux ayant suivi le traitement) : pourcentages cohérents avec la courbe CTT, où une baisse de 16 mg/dl prédit un bénéfice de 8% sur le risque cardiovasculaire (11, 12). L'étude récente HJ PROSPER présentée à l'ESC en août 2016 et qui étudiait la combinaison ézétimibe et pitavastatine n'a pas confirmé ces résultats, mais cette étude souffrait d'une puissance statistique moindre (proportion plus faible de patients troponine positif, durée plus courte de 3,9 ans, cohorte plus petite de 1734 patients, au Japon où le risque cardiovasculaire est l'un des plus faibles au monde).

Récemment, une nouvelle combinaison fixe a été commercialisée, l'Atozet® (atorvastatine plus ézétimibe) permettant à la fois une synergie d'activité sur la réduction du LDL cholestérol et des maladies cardiovasculaires en même temps qu'une amélioration de l'adhérence au traitement (réduit le nombre de prises médicamenteuses) (13).

2.3.3. Effets indésirables

La dose recommandée de l'ézétimibe de 10 mg/jour peut être administrée le matin ou le soir sans tenir compte de l'apport alimentaire. Il n'y a cliniquement pas d'effets de l'âge, du sexe ou de la race sur la pharmacocinétique et aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou une insuffisance rénale sévère. Aucun effet indésirable majeur n'a été signalé. Les effets indésirables les plus fréquents sont des élévations modérées des enzymes hépatiques et des douleurs musculaires.

2.4. LES FIBRATES POUR CORRIGER LE NON HDL CHOLESTÉROL PLUTÔT QUE LES TRIGLYCÉRIDES

2.4.1. Effets lipidiques

Les fibrates, dont le fénofibrate (Lipanthyl®, Fénogal®, ou générique) (14) n'ont que peu d'effet sur le LDL-cholestérol (-5 à -20%) mais réduisent bien les taux de triglycérides (20-30%) (Tableau 2). Ils peuvent aussi augmenter le taux de HDL-cholestérol (moins d'effet toutefois chez les diabétiques) et réduire les taux circulants des LDL petits et denses.

2.4.2. Bénéfice cardiovasculaire

Les effets cliniques des fibrates ont été illustrés dans cinq études randomisées prospectives : *Helsinki Heart Study* (HHS), *Veterans Affairs Highdensity lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT), *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) study, *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*

(FIELD) and *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD-Lipid) (dans cette dernière, le fibrate était associé à une statine). Bien que la HHS démontra une réduction des événements cardiovasculaires avec le gemfibrozil, ni l'étude FIELD (chez 9795 patients diabétiques), ni l'étude ACCORD-Lipid (chez 5518 patients diabétiques) n'ont montré de réduction des événements CV. Toutefois, comme le montre une analyse de sous-groupe prédéfinie, combiner du fénofibrate à une statine apportait un bénéfice significatif chez les patients diabétiques qui avaient une « dyslipidémie athérogène » (TG élevé / HDL bas) (15). Dans toute la cohorte, on observait également un bénéfice sur l'évolution des rétinopathies (bénéfice également observé dans l'étude FIELD). Dans l'étude FIELD, un bénéfice sur le risque d'amputation a en outre pu être noté. Les fibrates sont donc un traitement intéressant chez certains patients diabétiques avec un tel profil athérogène.

2.4.3. Effets indésirables

Comme les statines, les fibrates peuvent causer des myalgies et une myotoxicité. Le risque de myosite est 5,5 fois plus élevé qu'avec les statines, surtout en cas d'insuffisance rénale et varie selon le type de fibrate (plus souvent avec le gemfibrozil qui inhibe le métabolisme des statines via la thé glucuronidation ; il n'existe pas en Belgique) et la combinaison avec une statine. Les autres effets secondaires des fibrates sont surtout des troubles gastro-intestinaux, des rashs et des céphalées, rarement des pancréatites (0.8% vs. 0.5% avec placebo dans l'étude FIELD) et des embolies pulmonaires (1.1% vs. 0.7% dans l'étude FIELD). Les fibrates augmentent les taux sériques de créatinine et d'homocystéine. L'augmentation des taux de créatinine disparaît totalement après arrêt du traitement. L'augmentation de l'homocystéine peut potentiellement réduire légèrement l'effet bénéfique lié à l'amélioration du profil mais aussi peut favoriser des phénomènes thrombotiques. Les fibrates sont déconseillés chez les patients avec insuffisance rénale, une dysfonction hépatique sévère (si modérée, diviser la dose journalière par 2) ou une maladie lithiasique préexistante. Ils gardent par ailleurs leur place en cas d'hypertriglycéridémie sévère, associée ou non à des taux bas d'HDL-c et en cas d'hyperlipidémie mixte lorsque les statines sont contre-indiquées ou mal tolérées.

2.5. LES ACIDES GRAS OMEGA-3 À FORTES DOSES

Les acides gras omega-3 polyinsaturés forment un groupe d'acides gras, souvent d'origine marine, caractérisés chimiquement par une liaison insaturée située en position 3. Les principaux acides gras du groupe oméga-3 sont l'acide alpha-linolénique ou $\omega 3\alpha$ (18:3; ALA), l'acide eicosapentaénoïque (20:5; EPA) ou acide timnodonique et l'acide docosahexaénoïque (22:6; DHA) ou acide cervonique. Bien que considérés comme essentiels (les oméga-6 tel que l'acide linoléique étant l'autre type d'acides gras essentiels), les acides EPA et DHA peuvent être synthétisés à partir de l'acide ALA avec un taux

de conversion très variable (0,2 % à 21 % pour l'EPA et 0 % à 9 % pour le DHA), en fonction de l'apport d'acide linoléique (LA, oméga-6, qui est en compétition avec l'ALA pour la même désaturase) et de l'apport exogène de EPA + DHA. LA et ALA se retrouvent dans les huiles végétales (tournesol, maïs, pépins de raisin et soja pour le premier ; colza et noix pour le second) tandis que EPA et DHA dans les poissons gras.

2.5.1. Effets lipidiques

Les suppléments d'oméga 3 à forte dose réduisent les taux de triglycérides de 25 à 35% (Tableau 2). Toutefois les études d'intervention publiées jusqu'à présent qui ont examiné l'effet sur la prévention cardiovasculaire n'utilisaient que des doses de moins de 1 gramme /jour.

2.5.2. Bénéfice cardiovasculaire

Les premières études de prévention cardiovasculaire réalisées avec les oméga-3 à de telles doses (500 à 1000 mg/J) avaient apporté l'espoir que ces suppléments apporteraient un bénéfice sur la santé cardiovasculaire. Toutefois des récentes études n'ont démontré le plus souvent que des résultats négatifs (9). Ainsi par exemple l'étude ORIGIN où des suppléments d'acides gras oméga-3 (OMACOR®) ont été proposés *versus* placebo chez 12537 patients diabétiques n'a pas montré de bénéfice sur les décès par maladie cardiovasculaire (mais ils ne réduisaient le taux de triglycérides que de 13 mg/dL sans autres effets lipidiques significatifs). Plusieurs méta-analyses (totalisant plus de 70 000 patients en prévention secondaire) a conclu à l'absence d'effet (16). Cette absence de reproductibilité des bénéfices observés plus tôt dans l'étude GISSI (avant 1996) est peut-être liée à la généralisation des prescriptions de statines qui annihilent l'effet bénéfique des oméga-3. Il est aussi possible que des doses plus élevées, capables de réduire de manière plus importante les taux de triglycérides auraient été plus efficaces. Deux essais randomisés et contrôlés contre placebo sont en cours pour étudier les avantages potentiels de l'EPA sur les MCV chez les sujets ayant des taux élevés de TG : REDUCE-IT (avec 8000 sujets, ou *Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial*) et STRENGTH (avec 13000 sujets ou *Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh CV Risk PatientS with Hypertriglyceridemia*).

Actuellement, donc, l'impact des apports d'oméga-3 sous forme de suppléments reste donc peu concluant. Il n'empêche que l'apport alimentaire par la consommation de poisson est utile (voir plus haut).

2.5.3. Autres effets

Selon la dose, ces acides gras peuvent aussi prévenir la résistance à l'insuline, prolonger les temps de saignement et diminuer l'adhérence plaquettaire. Néanmoins, pris en excès, ces acides gras peuvent aussi provoquer une

baisse de l'immunité, une fragilisation des membranes des cellules et des troubles de la coagulation sanguine.

2.6. LES AUTRES MÉDICAMENTS ?

De multiples médicaments associés à une augmentation du HDL-C n'ont pas montré de bénéfice cardiovasculaire (1, 9) : la niacine (ou acide nicotinique) qui augmentait de 20% dans l'étude HPS2-THRIVE, les médicaments de la classe des « trapibs », dont le dernier en date, l'evacetrapib qui augmentait pourtant le HDL-C de 130% dans l'étude ACCELERATE. Ceci a conduit à la notion que le HDL cholestérol, bien que bon marqueur de risque n'est pas réellement un acteur dans le processus d'athérosclérose, et donc pas une cible (17).

Tout médicament qui diminue le LDL-C ne s'accompagne pas non plus d'un bénéfice cardiovasculaire. Ainsi la niacine et les trapibs juste mentionnés réduisaient aussi de manière très significative (20% et plus) le taux de LDL-C. L'effet neutre observé au niveau du bénéfice cardiovasculaire pourrait alors signifier soit qu'une toxicité compense l'effet bénéfique de la chute du LDL-C ou soit que le mécanisme causant la baisse du LDL-C a son importance. En effet, contrairement aux statines et à l'ézétimibe, leur mécanisme de réduction du LDL-C est indépendant du récepteur aux LDL. Ainsi peut-on se demander si l'augmentation de l'expression des récepteurs aux LDL n'est pas essentielle aux bénéfices en terme de prévention ?

2.7. D'AUTRES SOLUTIONS DITES « NATURELLES »

Les stérols de plantes (ou phytostérols) ainsi que leurs contreparties saturées, les stanols, ont été reconnus pour abaisser le taux de cholestérol LDL : 14 % réduction du LDL-C à la dose recommandée de 2 g par jour chez les patients au-dessus de 50 ans (moins chez les patients

de moins de 50 ans). Cet effet est probablement lié à un déplacement du cholestérol des micelles intestinales par compétition avec le phytostérol avec comme résultat une diminution de l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire et biliaire.

Il n'y a pas d'étude d'intervention examinant les effets cardiovasculaires cliniques des stérols ou des stanols végétaux. Comme une maladie génétique très rare (1/1.000.000), la « sitostérolémie familiale » s'accompagne d'une élévation importante des taux sanguins de stérols végétaux et de maladies cardiovasculaires précoces, que la présence des phytostérols ont été détectés dans les plaques d'athérome et que certaines études épidémiologiques ont parfois montrés une association entre taux élevés de stérols végétaux et maladies cardiovasculaires, il a été longtemps discuté si un apport en ces stérols végétaux pourrait contribuer à un bénéfice ou, au contraire, avoir un effet délétère. Un récent consensus a toutefois clarifié le bénéfice potentiel. La consommation d'une quantité de stérols / stanols végétaux supérieure à 3 grammes par jour doit toutefois être évitée.

Les **levures de riz rouge** et **extraits de pleurotes** sont traitées séparément dans cette revue (2). Quant à la **berberine**, une récente méta-analyse (mais seulement six essais disponibles et 452 patients randomisés toujours d'origine asiatique) montre avec une grande hétérogénéité une réduction du taux de TG et LDL-C (1). Ceci reste donc à valider dans des essais cliniques randomisés de meilleure qualité.

Divers autres produits sont proposés en supplémentation et vantés pour être capables de réduire les taux de LDL-C, mais sans réelle preuve. C'est le cas du Policosanol (mélange naturel d'alcool formé de longue chaîne aliphatique, extrait du sucre de canne de riz ou de blé) qui, dans les études sérieuses, n'a pas montré d'effet significatif sur le profil lipidique ou tout autre paramètre de l'inflammation ou la coagulation (1).

Tableau 4 Etapes de la prescription en matière de lipides en prévention cardiovasculaire

- Évaluer le risque cardiovasculaire
- Impliquer le patient dans la décision des moyens de prise en charge du risque CV
- Identifier la cible de LDL-C selon le niveau de risque
- Commencer par des conseils pour un meilleur équilibre alimentaire
- Recontrôler le profil lipidique et renforcer le régime.
- Prescrire un médicament (différé si risque n'est pas très élevé mais dès le départ, c-à-d quasi simultanément aux conseils diététiques si le risque CV est très élevé) - Si risque CV très élevé : réduire le LDL-C d'au moins 50% (et toujours en dessous de 70 mg/dL), donc prescrire atorva 20-40 ou rosuva 10-40 (ou autres doses ou autres statines mieux tolérées + ézétimibe) - Si risque CV élevé : réduire le LDL-C d'au moins 50% (et toujours en dessous de 100 mg/dL), donc prescrire atorva 20-40 ou rosuva 10-40 (ou autres doses ou autres statines mieux tolérées + ézétimibe)
- Titrer si nécessaire (variation de réponse !) et si la plus haute dose tolérée ne permet pas d'atteindre la cible, envisager une combinaison (avec ézétimibe ou, si ézétimibe mal toléré, un fibraté)
- Identifier la cible de non HDL-C selon le niveau de risque - Si risque CV très élevé : non HDL-C doit être en dessous de 100 mg/dL, donc prescrire (1) une statine plus forte ou à dose plus importante ou combiner avec de l'ézétimibe pour réduire LDL-C plus fort ou (2) prescrire un fibraté pour réduire les triglycérides - Si risque CV élevé : non HDL-C doit être en dessous de 130 mg/dL - Si risque CV modéré : non HDL-C pourrait être en dessous de 145 mg/dL

Figure 6 Situation de départ d'un patient à risque cardiovasculaire très élevé

	Départ
Cholestérol total	234
Cholestérol HDL	34
Triglycérides	288
Cholestérol LDL	141
Réduction LDL (mg/dL)	
RA mortalité CV en 10 ans	15%
RA CV global sur 10 ans	45%

CV = cardiovasculaire ; RA = risque absolu

*FR = facteur(s) de risque (tabagisme, HTA, sexe masculin, antécédent familial, HDL-C bas, Lp(a) ...)

Risque très élevé !

Risque cardiovasculaire > 30% à 10 ans

Risque de mortalité CV > 10% à 10 ans

Quelques situations ...

Prévention secondaire ... à tout âge

Prévention primaire ...

> 30 ans ... avec Hyperchol. Familiale
surtout ≥ 1 autre FR

> 40 ans ... avec Diabète Type II
surtout si ≥ 1 à FR ou µALBurie

> 58 ans ... avec SCORE (fatal) ≥ 10%
(un homme avec 2 autres FR !)

**Réduire LDL-C de
50% et plus (< 70 mg/dL)**

3. COMMENT PRESCRIRE EN PRATIQUE ?

Prescrire un traitement est le fruit d'une réflexion autour du risque cardiovasculaire (première et seconde étape : quel risque et quelles cibles) et d'une discussion qui implique le patient (Tableau 4).

3.1. PATIENTS À RISQUE TRÈS ÉLEVÉ

Les patients qui ont un diabète, une histoire personnelle cardiovasculaire ou une insuffisance rénale, mais aussi les patients qui cumulent de multiples facteurs de risque au point d'atteindre un risque SCORE supérieur à 10% sont considérés à « risque très élevé » (Figure 6).

Selon les dernières recommandations 2016, chez les patients à risque très élevé, l'objectif est d'obtenir une réduction d'au moins 50% du LDL-C et, lorsque le LDL-C de départ est de plus de 140 mg/dL d'atteindre moins de 70 mg/dL de LDL-C (Figure 7).

Une telle réduction de LDL-C (> 50%) ne peut s'obtenir qu'avec une haute dose de statine puissante (atorvastatine 40-80 mg ou rosuvastatine 20-40 mg) ou avec une association d'une statine à dose suffisante et d'ézétimibe 10 mg.

3.2. PATIENTS À RISQUE ÉLEVÉ

Selon les dernières recommandations 2016, chez les patients à risque élevé (SCORE entre 5 et 10%, patients avec une hypercholestérolémie familiale), l'objectif est aussi d'obtenir une réduction d'au moins 50% du LDL-C et, lorsque le LDL-C de départ est de plus de 200 mg/dL d'atteindre moins de 100 mg/dL de LDL-C.

Ici aussi, le choix et la dose de la statine et la décision d'associer l'ézétimibe se feront comme pour le risque très élevé.

3.3. PATIENTS À RISQUE MODÉRÉ

Selon les dernières recommandations 2016, chez les patients à risque modéré, l'objectif est d'atteindre un taux de LDL-C de moins de 125 mg/dL. Notons toutefois qu'en Belgique, les statines n'ont pas reçu l'indication pour ce groupe de patients. Si après discussion avec le patient, il apparaît que celui-ci souhaite un traitement, il pourra être prescrit en précisant qu'il ne doit pas être remboursé. Compte tenu du prix actuellement bas des statines (moins de 60 euros par an pour simvastatine 20 mg ou atorvastatine 10 mg), ceci ne représentera pas vraiment un investissement lourd pour un tel patient.

Figure 7 Illustration et justification du traitement lipidique pour améliorer le risque cardiovasculaire (CV) chez le patient à très haut risque cardiovasculaire

A partir de la situation inquiétante de notre patient de la figure 5 avec ses 15% de risque de mortalité et ses 60% de risque cardiovasculaire global (fatal et non fatal), nous allons examiner étape par étape le bénéfice de différents niveaux d'intervention du plus léger (simvastatine 20 mg) au plus intensif (atorvastatine 40 mg + ézétimibe 10 mg + fenofibrate 145 mg ou 267 mg).

- En **réduisant le LDL-C** de 35% (de 141 à 97 mg/dL) par un traitement léger (par exemple simvastatine 20-40 mg), on **réduit les événements CV de manière relative** de 22% (ce chiffre est obtenu par la règle de trois à partir de la réduction de 44 mg/dL LDL-C et de la relation du CTT « -20% de risque pour -40 mg/dL de LDL-C »). Soit donc une **réduction du risque absolu (RA)** de mortalité CV de 15 à 12% et **du risque CV global (fatal et non fatal)** de 60 à 48% [obtenu en multipliant le risque de mortalité CV (SCORE) par 4. À partir de ces chiffres on peut estimer le « **NNT** » (**Number Need to Treat**) à 9, c'est-à-dire que 9 patients doivent être traités pendant 10 ans pour éviter la survenue d'un événement CV mortel ou non mortel.
- En **réduisant plus intensément le LDL-C** de 60% (de 141 à 61 mg/dL par un traitement plus puissant (par exemple rosuvastatine 20 ou atorvastatine 40 en association avec l'ézétimibe), on **réduit de manière relative les événements CV** de 40%. Soit donc une **réduction du risque absolu (RA)** de mortalité CV de 15 à 9% et **du risque CV global** de 60 à 36%. Le NNT est ici estimé à 5. On voit aussi que ne pas atteindre la cible de 70 mg/dL (mais rester à 97 mg/dL de LDL-C) chez une centaine de patients diabétiques aura pour conséquence la survenue d'événements CV (mortalité cardiaque, Infarctus myocardique, accident vasculaire cérébral, ...) chez 12 (48 - 36) patients dont 3 (12 - 9) en décéderont.
- Dans le profil lipidique de notre patiente dans la situation B, il faut encore s'inquiéter de la présence de taux élevés de triglycérides (TG) et des taux bas de HDL-C, considérée comme athérogène et responsable d'une part du risque résiduel de mortalité CV de 9% (soit 36% de risque global) après correction du LDL-C. Toutefois, ce ne sont pas les taux de TG et de HDL-C que l'on va prendre comme cible, mais le taux de cholestérol non-HDL ! Celui-ci (146 - 37 = 109 mg/dL) dépasse les 100 mg/dL (la « cible » pour un risque très élevé) mais pourrait être réduit soit en renforçant la réduction du LDL-C (si on le peut encore, par substitution vers une statine plus puissante ou l'ajout d'ézétimibe), soit en réduisant les taux de triglycérides avec un fibraté. Dans ce derniers cas (seul possible encore ici), on peut sans doute espérer, sur base des données de l'étude ACCORD-Lipid, une réduction supplémentaire de 30% du risque CV, faisant chuter le risque de mortalité de 9 à 6% et le risque CV global de 36 à 24%.

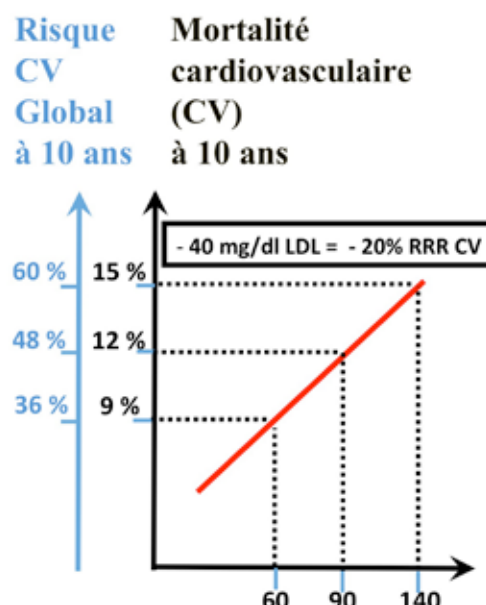
(les taux et réduction de taux sont exprimées en mg/dL)	Start	A. R/ -35% LDL-C	B. R/ -60% LDL-C	C. R/ ↘ non HDL (de 2 façons) ↘ LDL / ↘ TG	
Cholestérol total	234	184	146	130	130
Cholestérol HDL	34	36	37	38	38
Triglycérides	288	253	238	228	165
Cholestérol LDL	141	97	61	46	59
Réduction du LDL		44	80	Non HDL réduit de 109 à 92 !	
RRR CV		-22%	-40%		
RA décès CV (10 ans)	15%	12%	9%		
RA CV global (10 ans)	60%	48%	36%		
NNT		9	5		

RRR= réduction du risque relatif

RA = risque absolu

CV = cardiovasculaire

NNT (Number need to treat) = nombre de patients qu'il faut traiter pour gagner un événement



3.4. PATIENTS AVEC DES TAUX DE TRIGLYCÉRIDES ÉLEVÉS ET DE HDL-C BAS

Le premier réflexe chez ces patients est de rechercher une cause secondaire (souvent présente) (diabète, alimentation riche en glucides à index glycémique élevé telle que sucres raffinés et féculents, en graisses, et en alcool, ...) qui, si elle peut être corrigée, permettra une amélioration (voire une normalisation) des taux de triglycérides.

Chez ces patients comme tout autre, **le premier objectif est de réduire le taux de LDL-C** selon la cible fixée en fonction du risque établi (voir ci-dessous) ! Toutefois, même lorsque le LDL-C sera « corrigé », il persistera parfois sur le profil lipidique un taux élevé de triglycérides (TG) et/ou un taux bas de cholestérol HDL (HDL-C).

Un autre problème est celui des patients dont le taux de triglycérides est trop élevé (> 400 mg/dl) pour que le laboratoire puisse calculer le LDL-C.

Pas de recommandation pour les taux de triglycérides/HDL-C mais le non HDL-C

Les recommandations ne fixent pas de cible pour les taux de triglycérides et de HDL-C en raison des faits suivants : le taux de HDL-C est à peine modifiable par les traitements actuels (les fibrates l'augmentent de 15- 20% soit 4 à 6 mg/dl pour un HDL-C de 30 mg/dl) ; il n'y a pas de preuves d'un

rôle causal des HDL dans le processus d'athérosclérose (20) ; les taux de TG varient quotidiennement et donc, la réponse thérapeutique est difficile et même frustrante à apprécier.

Aussi, les dernières recommandations ont suggéré de s'atteler à corriger un paramètre appelé « cholestérol non HDL » ou Non HDL-C (21) ? Celui-ci est le résultat d'un simple calcul : Cholestérol non HDL = cholestérol total – HDL-C (Figure 8). Ce paramètre résume (selon la formule de Friedewald) la somme des deux fractions potentiellement athérogènes du cholestérol : cholestérol-LDL + cholestérol VLDL ; ce dernier (VLDL-C) étant particulièrement élevé en présence d'un HDL-C bas et de TG élevés notamment dans le diabète.

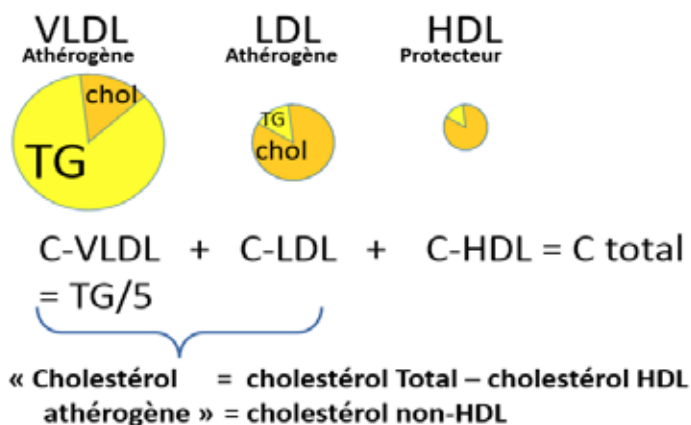
Chez les patients dont les taux de triglycérides (TG) sont élevés et dont le LDL-C est calculable

Corriger d'abord le taux LDL-C selon la cible recommandée. Après correction de ce taux, on calcule le cholestérol non HDL (Non HDL-C) et on prescrit les traitements utiles pour lui faire atteindre sa cible (Figure 7) : **réduire le taux de cholestérol non HDL en dessous de 100 mg/dl chez les patients à risque élevé, en dessous à 130 mg/dL chez les patients à risque élevé et en dessous à 145 mg/dL chez les patients à risque modéré (Figure 8).**

L'abaissement du cholestérol non HDL s'obtiendra soit en réduisant plus encore la fraction LDL-C du non HDL-C

Figure 8 Cholestérol non HDL (Non HDL-C) et son intérêt en pratique

Le « non HDL cholestérol » est le résultat d'un simple calcul : cholestérol non HDL = cholestérol total – HDL-C. C'est aussi selon la formule de Friedewald (formule communément utilisée en laboratoire pour calculer le cholestérol LDL : cholestérol LDL = cholestérol total – cholestérol HDL – cholestérol VLDL (=TG/5)) la somme des deux fractions potentiellement athérogènes du cholestérol : cholestérol-LDL + cholestérol VLDL.



Intérêt du Non HDL-C

... Y penser quand

- Diabète
- Syndrome métabolique
- TG élevé et/ou HDL-C bas

Cible cholestérol non HDL (non HDL-C)

- < 100 mg/dL si risque CV très élevé
- < 130 mg/dL si risque CV élevé
- < 145 mg/dL si risque CV modéré

Indispensable si

- TG > 400 mg/dL (LDL-C non calculable)

Non HDL-C: Cible primaire

(par une statine plus forte ou plus fortement dosée, ou par la combinaison avec l'ézétimibe), soit en réduisant la fraction VLDL-C du non HDL-C via une réduction des triglycérides (par le fénofibrate ou les oméga 3). Bien que l'effet bénéfique cardiovasculaire de l'association du fénofibrate à une statine a surtout été montré chez les patients diabétiques, il n'est pas exclu de les associer chez des patients non diabétiques avec (ce qui est souvent le cas) ou non un syndrome métabolique.

Chez les patients chez qui les taux de LDL-C n'est pas calculable

C'est le cas lorsque le taux de TG est supérieur à 400 mg/dL, le taux idéal de non HDL-C devient alors la cible primaire selon les chiffres mentionnés ci-dessous. Ici aussi, l'obtention du taux désirable se fera à l'aide de statine associée au fibrate et à l'ézétimibe.

Chez les patients chez qui les taux de triglycérides sont supérieurs à 1000 mg/dL

Dans ce cas, le risque est double : complications cardiovasculaires et pancréatite. L'attitude reste la même que pour les autres patients hypertriglycéridémiques, sinon que l'on commencera par un fibrate seul si le risque cardiovasculaire n'apparaît pas trop élevé. Chez ces patients, une origine polygénique associée à d'autres facteurs (alimentation, diabète, ...) est le plus probable. Chez un patient récidivant des pancréatites associées à des hypertriglycéridémies sévères depuis le plus jeune âge, on ne négligera pas la possibilité d'une forme homozygote de déficit en lipoprotéine lipase (très rare).

3.5. LIMITATIONS BELGES

En Belgique, la prescription des statines et fibrates (chapitre I) ainsi que le remboursement de l'ézétimibe (chapitre IV) sont conditionnés par les conditions et indications de l'INAMI (même au chapitre I !) qui sont malheureusement en décalage par rapport aux dernières recommandations européennes (Tableau 5): cible de 100 mg/dL en prévention secondaire et diabète et cible de 115 mg/dL en prévention primaire avec risque SCORE > 5%. Une autre contrainte impose le choix de la statine puisqu'est encouragée en priorité, pour la prévention primaire uniquement, la prescription des statines « bon marché », c'est-à-dire la simvastatine, la pravastatine (mais on peut y ajouter l'atorvastatine depuis 2011 auquel s'ajoutera sans doute la rosuvastatine après juin 2017)

Du fait des critères de remboursement, l'addition d'une prescription d'EZETROL® 10 mg (ezetimibe) ou d'INEGY® (combinaison fixe simvastatine et ezetimibe) chez un patient en prévention secondaire qui a un taux de LDL-C, par exemple à 90 mg/dL (donc au-dessus de la cible européenne de 70 mg/dL) n'est pas possible. Seules les conditions de remboursement de la combinaison fixe ATOZET® mis sur le marché depuis janvier 2016 ont été ajustées aux nouvelles recommandations. Ainsi, l'ATOZET® peut être prescrit chez les patients à très haut risque (cardiaque, diabète, insuffisance rénale, SCORE>10%) dont le taux de LDL-C reste au-dessus de 70 mg/dL et chez les patients à haut risque (prévention primaire avec SCORE entre 5 et 10%) dont le taux de LDL-C reste au-

Tableau 5 Comparaison des cibles lipidiques des recommandations européennes d'athérosclérose (EAS)/de cardiologie (ESC) avec les critères d'indication ou de remboursement des statines, fibrates et ézétimibe de l'INAMI.

(Les Conditions de remboursement en catégorie A pour les statines et l'ézétimibe sont reprises dans la publication sur l'hypercholestérolémie familiale dans cette édition de la revue Louvain Médical)

	Cibles des sociétés EAS/ESC en 2016	Conditions pour prescrire			
		une statine (chapitre I)	l'EZETROL® ou INEGY® (simva + EZE)	l'ATOZET®	un fibrate (chapitre I)
Risque très élevé (prévention secondaire, diabète, insuffisance rénale)	< 70 mg/dL Ou > 50% ↘ LDL-C (si taux basal 70 et 140 mg/dL)	> 100 mg/dL	> 100 mg/dL après une dose optimale de statine	> 70 mg/dL après une dose optimale de statine	Si plus de 40 ans ET Si TG > 190 mg/dl
Risque élevé (SCORE > 10%)	< 100 mg/dL Ou > 50% ↘ LDL-C (si taux basal entre 70 et 140 mg/dL)	> 115 mg/dL	> 115 mg/dL après une dose optimale de statine	> 100 mg/dL après une dose optimale de statine	
Défaut par rapport à ce qui est recommandé		Pas les mêmes cibles	Pas les mêmes cibles	OK	Non basé sur le non HDL-C

Tableau 6 Conditions de remboursement en catégorie B (en général) de l'ATOZET® à partir de Janvier 2016 et inchangée en octobre 2016

(Les Conditions de remboursement en catégorie A sont reprises dans la publication sur l'hypercholestérolémie familiale dans cette édition de la revue Louvain Médical)

Après monothérapie par statine (au moins 3 mois, à la dose la plus efficace et la mieux tolérée)

Soit LDL-C > 100 mg/dL chez un patient qui a un SCORE* entre 5% & 10% (prévention primaire).

Soit LDL-C > 70 mg/dL chez un patient qui a

- une histoire personnelle de maladie cardiovasculaire
- Ou un diabète
- Ou une insuffisance rénale modérée **
- OU un SCORE* >10% en prévention primaire

Après bi-thérapie avec une combinaison fixe (INEGY®) ou une association statine/ ézetimibe (EZETROL®) pour laquelle a déjà été obtenu une autorisation de remboursement

* Le SCORE pris en compte est celui des recommandations 2011 ESC/EAS guidelines

** L'insuffisance rénale modérée est définie par une filtration glomérulaire (FGR ou MDRD) entre 30 et 60 ml/min/1,73m²

dessus de 100 mg/dL (Tableaux 5 et 6). Les conditions de remboursement d'ATOZET® facilitent aussi la possibilité de substituer les autres combinaisons fixes (INEGY®) ou séparées (statine plus EZETROL®) pour lesquelles un remboursement a déjà été obtenu. Ce qui devrait améliorer l'adhérence pour le traitement.

3.6. ARRIVE-T'ON TOUJOURS AUX CIBLES AVEC NOS MOYENS ACTUELS ?

Comme le montre l'étude EUROASPIRE IV (18), une large proportion des patients à haut risque cardiovasculaire n'atteignent pas la cible de cholestérol LDL (<70 mg/dL) préconisée par les recommandations européennes (19, 20).

Plusieurs raisons peuvent être avancées. La première est que les (mono)thérapies disponibles ne sont pas assez puissantes. La seconde est que l'adhérence n'est pas toujours totale surtout pour des patients à haut risque qui reçoivent de multiples traitements pour corriger leurs autres facteurs de risque (diabète, hypertension, aspirine, ...). Les autres raisons de non adhésion sont le problème d'intolérance et les messages confus sur les médias (2). La troisième est que les conditions actuelles de remboursement ne rendent pas faciles l'application d'une intensification du traitement hypolipémiant.

Cette troisième limitation s'est vue toutefois améliorée par l'approbation par l'INAMI du remboursement de la spécialité ATOZET® (une combinaison fixe entre atorvastatine, une des statines les plus puissantes et l'ézetimibe du laboratoire Merck Sharp & Dohme) pour des conditions mieux alignées avec les recommandations

(Tableaux 5 et 6). Le futur ira sans doute vers la combinaison avec d'autres thérapies dont les anticorps anti-PCSK9.

4. UN NOUVEAU CANDIDAT : LES ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-PCSK9 ?

Une nouvelle classe thérapeutique ciblant le PCSK9 vient d'être mise sur la marché depuis septembre 2016 dans l'indication des hypercholestérolémies familiales (12, 21). Ce traitement pourrait à l'avenir être utilisé dans d'autres indications.

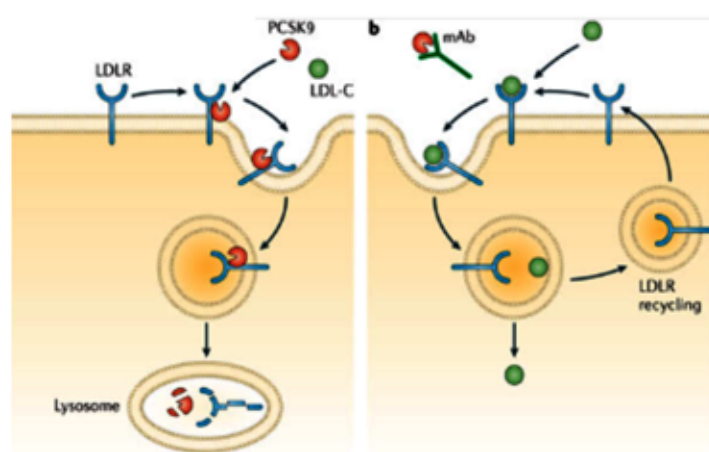
Le principe est né des résultats des études génétiques: à côté des mutations du PCSK-9 dites « gain de fonction », associées à certaines formes d'HF, des mutations destructrices (mutations « perte de fonction ») sont associées à des taux bas de LDL-C et un risque très faible de maladie coronarienne (22). Quelques individus ont même un déficit complet du PCSK9 associés à des taux extrêmement bas de LDL-C (< 20 mg/dL), sans aucun handicap particulier ni problème de santé (23). Le mécanisme par lequel le PCSK9 régulent l'expression du récepteur aux LDL commencent à être de mieux en mieux compris (Figure 8). Ce mécanisme ainsi que les observations ci-dessus suggèrent que l'inhibition du PCSK9 apparait comme une nouvelle stratégie possible et sûre pour abaisser le taux de LDL-C.

Une telle inhibition est actuellement possible grâce à l'injection par voie sous-cutanée (1 – 2 X par mois) d'anticorps monoclonaux entièrement humains et dirigés contre la protéine PCSK9: **evolocumab** (Amgen), **alirocumab** (Sanofi) et **bococizumab** (Pfizer) (Figure 9).

Figure 9 Anticorps anti-PCSK9. Mécanisme d'action et indications potentielles

La protéine PCSK9 est principalement exprimée au niveau hépatique où elle est sécrétée par le foie et circule dans le plasma pour ensuite se lier aux récepteurs des LDL. Cette liaison favorise la dégradation de ces récepteurs dans le compartiment lysosomal, contribuant ainsi à réduire leur nombre à la surface des cellules et donc à ralentir la capture et la dégradation des particules LDL.

En neutralisant le PCSK9 circulant, les anticorps monoclonaux tels que l'**évolocumab** (Repatha® de AMGEN), l'**alirocumab** (Praluent® de SANOFI) et le **Bococizumab** (de PFIZER) empêchent la destruction lysosomiale des récepteurs des LDL et augmentent ainsi leur expression à la surface des cellules. Les récepteurs au LDL en surnombre se lient aux particules LDL circulantes et favorisent l'élimination des LDL de la circulation sanguine



Produits à base d'anticorps monoclonaux

- Trois produits : Praluent® (Alirocumab de SANOFI), Repatha® (Evolocumab d'AMGEN) et Bococizumab (Pfizer)
- Injection sous-cutanée 2 X par mois

Propriétés des AC anti-PCSK9

- Réduction de 55 à 75% du LDL-C (↘ 25% Lp(a))
- Bon profil de tolérance et de sécurité
- Etude de prévention cardiovasculaire en cours.

Indications actuelles

- Hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote (voir conditions de remboursement)

Indications potentielles

- HF homozygote
- Risque CV très élevé avec LDL-C > 70 mg/dL
- Intolérants aux statines

4.1. EFFETS LIPIDIQUES

Dans de vastes programmes d'études, ces traitements permettaient de réduire significativement de 45% à 65 % des taux de LDL-C et ainsi d'atteindre chez une grande majorité de patients les cibles thérapeutiques (< 70 mg/dl en prévention secondaire ou < 100 mg/dl en prévention primaire).

4.2. BÉNÉFICES CARDIOVASCULAIRES

Deux récentes analyses post-hoc ont montré que l'utilisation des anti-PCSK9 en ajout d'une statine à dose maximale tolérée réduisait significativement (de plus de 50% à un an) l'incidence des événements cardiovasculaires (^{24, 25}). Trois études de suivi à long terme (premiers résultats attendus en 2017) sont en cours actuellement : études FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES et SPIRE. En attendant, la firme Amgen vient d'annoncer les résultats positifs pour l'étude Glagov, une étude avec ultrasons intravasculaires dont l'objectif principal était de démontrer une réduction de la plaque. Les résultats complets seront présentés lors de l'AHA en novembre de cette année.

4.3. EFFETS INDÉSIRABLES

Ces traitements présentent une très bonne tolérance et une sécurité très satisfaisante. Hormis quelques effets locaux au niveau de l'injection (rougeur, chatouillement), il n'y a pas eu de manifestations systémiques majeures ou même mineures gênantes.

4.4. REMBOURSEMENT ET INDICATIONS

Ces médicaments constituent une belle promesse d'espoir pour des cas bien particuliers de patients à très haut risque CV, qui présentent des taux de LDL-C encore particulièrement élevés malgré les doses optimales des traitements classiques. Elle est d'ores et déjà remboursée dans certaines conditions de l'hypercholestérolémie familiale (Tableau 7). Ce remboursement utilise les critères de diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote comme le score du *Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria for diagnosis of HeFH*. Le PRALUENT est remboursé dans cette indication depuis le 1er septembre (tableau 7 et (26)) tandis que la firme Pfizer vient d'annoncer ce 1^{er} novembre qu'elle ne commercialiserait pas le Bococizumab.

Tableau 7 Conditions de remboursement en catégorie Af du PRALUENT® (anticorps antiPCSK9 de Sanofi) à partir de septembre 2016

Le patient présente une hypercholestérolémie familiale hétérozygote avec un score supérieur à 8 points au Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria for diagnosis of HeFH.

Le taux de LDL-C reste trop élevé malgré un traitement avec ézetimibe en association avec une statine à dose maximale tolérée ou ézetimibe sans statine (en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines)

- Soit LDL-C ≥ 100 mg/dL AVEC antécédent de Syndrome Coronarien Aigu
- Soit LDL-C ≥ 130 mg/dL

5. CONCLUSIONS

Nous avons parcouru les différentes possibilités thérapeutiques dans le domaine des dyslipidémies et vu que des possibilités futures amélioreraient encore la prise en charge. Reste après cela le grand challenge de l'observance thérapeutique (2). Celle-ci dépend de nombreux facteurs incontrôlables par le médecin mais aussi d'un mode de dialogue que le médecin peut optimiser.

On peut parfois s'interroger sur l'existence de différence et même de confrontation entre recommandations. Ainsi par exemple les recommandations américaines qui ont aboli l'idée de cible et limité l'arsenal thérapeutique aux seules statines (27). Elles éveillent aussi des questions pertinentes

comme celle-ci : ainsi un patient qui a un infarctus et dont le taux de LDL-C est juste en dessous de 70 mg/dL, ne devrait-il pas tout de même recevoir un traitement pour abaisser ce taux ?

L'important est au final que l'attitude choisie pour corriger la dyslipidémie le soit en pleine connaissance et intelligence avec le patient. Il paraît essentiel de lui parler des enjeux qu'implique chaque choix thérapeutique, tant au niveau des bénéfices qu'au niveau des contraintes (surtout dans les poly-médications associées aux prises en charge multifactorielles, comme dans le diabète) et des risques d'effets secondaires. Ce n'est qu'avec cet esprit que les patients auront à cœur de suivre leur traitement correctement.

RÉFÉRENCES

- 1 Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Aug 27. pii: ehw272.
- 2 Descamps OS. Polémique, intolérance, non adhérence et autres contrariétés autour de la prescription des statines. *Louvain Med* 2016 ; 135 (9) : 600-612
- 3 Descamps OS. Quelles évidences pour quelles interventions diététiques en prévention cardiovasculaire ? *Louvain Med* 2009; 128 (1);3-16.
- 4 Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, et al (Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E). Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014 Mar 18;160(6):398-406.
- 5 Delgado-Lista J. et al. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *Br J Nutr* 2012 Jun;107 Suppl 2:S201-13.
- 6 Estruch R, Ros E, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368(14):1279-90.
- 7 Descamps OS. Prévention cardiovasculaire. Quelle statine et à quelle dose ? *Louvain Med* 2011; 130 (3): S23-30.
- 8 Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statementon Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–1022.
- 9 Descamps OS. Recommandations dans le traitement des dyslipidémies chez les patients diabétiques : un choix raisonné ? *Louvain Med* 2016 ; 135 (3) : 107-119.
- 10 Descamps O, Tomassini JE, Lin J, Polis AB, Shah A, Brudi P, et al. Variability of the LDL-C lowering response to ezetimibe and ezetimibe + statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2015 Jun; 240(2):482-9.

- 11 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, *et al.*; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-97.
- 12 Descamps OS, De Backer G, Scheen AJ, Balligand J-L, Ducobu J, Radermecker RP, *et al.*; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis. Étude « IMPROVE-IT » : bénéfice de l'ajout d'ézétimibe à une statine pour prévenir les maladies cardiovasculaires, commentaire de la Société Belges d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club. *Louvain Med* 2014; 133 (10): 692-701.
- 13 Descamps OS. ATOZET®, combinaison fixe d'atorvastatine et d'ézétimibe ce que cela va changer «from A to Z. *Louvain Med* 2016; 135 (1): 1-11.
- 14 Descamps OS. Mettons en pratique le traitement des dyslipidémies selon les nouvelles recommandations européennes. *Louvain Med* 2012; 131 (4): 166-176.
- 15 Descamps OS, Hermans M. Quelles leçons tirer de l'étude ACCORD-Lipid (association statine et fénofibrate) pour les patients diabétiques et dyslipidémiques ? *Louvain Med* 2010; 129 (4): 138-146.
- 16 Rizos EC *et al.* Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012 Sep 12; 308(10):1024-33.
- 17 Descamps OS & Chenu P. Prise en charge des dyslipidémies en matière de prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2016 ; 135 (9) : 571-575
- 18 Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, *et al.*; on behalf of the EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2015 Feb 16. pii: 2047487315569401.
- 19 Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2012;131(4): 157-165.
- 20 Descamps OS. Mettons en pratique le traitement des dyslipidémies selon les nouvelles recommandations européennes. *Louvain Med* 2012;131(4):1 66-176.
- 21 Descamps OS. Les inhibiteurs du PCSK9, une nouvelle classe d'hypolipémiant. *Louvain Med* 2016 ; 135 (5): 291-297.
- 22 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264-72.
- 23 Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, *et al.* Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006;79(3):514-23.
- 24 Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J *et al.* Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500-9.
- 25 Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489-99.
- 26 Descamps OS. L'hypercholestérolémie familiale. *Louvain Med* 2016 ; 135 (9): 613-620
- 27 Descamps OS, Rietzschel ER, Langlois M, Radermecker R, Scheen AJ, Ducobu J, *et al.* Qu'apportent les nouvelles recommandations américaines à propos de la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire ? Comparaison avec les recommandations européennes et belges. *Louvain Med* 2014; 133 (1): 26-35.

CORRESPONDANCE

Dr. OLIVIER S DESCAMPS

Centres Hospitaliers Jolimont
Département de Médecine Interne
B-7100 Haine Saint-Paul
Tel 064/23 31 67
olivierdescamps@hotmail.com

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de cardiologie
B-1200 Bruxelles
Tel 02/764 2812

Polémique, intolérance, non adhérence et autres contrariétés autour de la prescription des statines ? Comment y faire face ?

Olivier S Descamps¹

Controversy, intolerance, non-adherence and other annoyances around the prescription of statins? How to cope?

In recent years, prescription of antilipemic drugs, particularly statins, has been marked by various controversies, calling into question the patients' beliefs as to the rationale, efficacy, and usefulness of these treatments. Doctors also face regular complaints from their patients, especially of the musculo-articular type, which the patients tend to assign too readily to their statin treatment. As a result, over the past years, there has been a growing number of patients who abandon their antilipemic treatment, at times without medical advice. The adverse reactions caused by the drugs, along with the implementation of such beliefs, are rather challenging to the doctor, and this to such an extent that some physicians feel that, nowadays, it takes courage to prescribe a statin therapy, while being confronted to this public counter belief. This article attempts to address these issues, while providing a reply to the most-commonly raised accusations.

KEY WORDS

Cardiovascular disease, cardiovascular prevention, cholesterol, atherosclerosis, drug intolerance, side effects, adherence, medias

La prescription de médicaments hypolipémiants, particulièrement des statines a été marquée ces dernières années par diverses polémiques qui remettent en question les croyances des patients en la justification, l'innocuité et l'utilité de ce traitement. Les médecins sont aussi confrontés régulièrement à des plaintes de patients, spécialement, de type musculo-articulaire qu'ils tendent à attribuer très facilement à leur traitement par statine. Tout cela a fait grossir ces dernières années le nombre de patients qui abandonnent leur traitement parfois sans avis médical. La survenue d'effet indésirable causé ou non par le médicament et l'installation de telles croyances chez un patient constituent de véritables défis pour le médecin d'aujourd'hui. Au point que certains n'hésitent pas à dire qu'il faut du courage pour prescrire une statine et se confronter à ce contre-courant public. Face à ces problèmes, cet article tente de répondre aux accusations de ces polémiques et évoque quelques recommandations que peut utiliser un médecin pour tenter de remettre en route le traitement de son patient.

Que savons-nous à ce propos ?

- Les recommandations publiées par les sociétés européennes d'athérosclérose (EAS) et de cardiologie (ESC) se basent sur les preuves développées au fil des études pour asseoir leurs propositions et conseillent l'utilisation en première ligne (après corrections diététiques) des statines pour corriger les taux de cholestérol LDL (LDL-C) et réduire de manière significative le risque cardiovasculaire.
- Aux obstacles classiques de la prévention se sont ajoutées ces dernières années la surmédicalisation des effets musculo-articulaires des statines et des polémiques remettant en question la justification, l'innocuité et l'utilité des statines.

Que nous apporte cet article ?

Cet article développe quelques stratégies pour répondre aux problèmes d'observance engendrés chez le patient par des effets indésirables (causés ou non par la statine) et par leurs doutes face aux polémiques actuelles.

What is already known about the topic?

- The recommendations published by the European societies of Cardiology (ESC) and Atherosclerosis (EAS) are based on evidence-based medicine, advising us to prescribe a statin as first-line treatment, after dietary corrections, in order to correct patients' LDL-cholesterol levels and significantly reduce their cardiovascular risk.
- To the standard obstacles encountered in cardiovascular prevention has recently been added the over-hyping of statins' musculoskeletal adverse effects, as well as hostile polemics questioning the justification, safety, and usefulness of these drugs.

What does this article bring up for us?

This article details a few management strategies aimed to resolve the adherence problems caused by undesirable events, whether or not statin-related, and the doubts of the patients, confronted with such controversies.

1. INTRODUCTION

Depuis leur apparition sur le marché à la fin des années 1980, les statines traversaient une véritable « success story ». Actuellement, on estime que plus d'un million et demi de Belges prennent des statines. Pourtant, comme tout traitement préventif, on observe une tendance à l'arrêt du traitement par statine, plus chez les patients en prévention primaire que les patients en prévention secondaire sans doute plus motivés (1). Les patients qui arrêtent leur traitement par statine le font souvent pour une raison qu'il est important de comprendre. Cela peut être le fait d'une perte d'intérêt avec le temps pour leur problème de cholestérol (car occupés à d'autres priorités ou souffrant d'autres problèmes de santé), d'un manque de temps pour renouveler ses prescriptions chez son médecin ou encore des problèmes financiers. Mais aussi parfois, le patient peut être découragé de poursuivre son traitement à cause d'impression que le médicament est responsable d'un effet indésirable gênant, ou même à cause des croyances qui prolifèrent ces dernières années et sont amplifiées par certains media sur les faux dangers des statines, leur inutilité et leur usage intempestif La survenue d'effets indésirables et l'installation de telles croyances chez un patient constituent de véritables défis pour le médecin d'aujourd'hui.

2. POLÉMIQUES AU SUJET DE LA « DANGÉROSITÉ » DES STATINES

La fréquence des effets secondaires est un grand sujet de controverses. Alors que dans les études d'intervention, la fréquence des effets secondaires chez les patients recevant les statines n'est pas fondamentalement différentes en comparaison du groupe recevant le placebo, le

pourcentage d'effets secondaires apparaît très élevé dans les études d'observation (2). Des publications en 2013 dans le BMJ (3, 4) avait ainsi créé une polémique dans les médias en avançant le chiffre de 20% d'effets « inacceptables » (incluant myalgie, désordres gastro-intestinaux, troubles du sommeil, de la mémoire et de la fonction érectile). Par la suite, les auteurs durent retirer cette affirmation (5) sur base du fait qu'ils émanaient d'études d'observations non contrôlées incapables d'assurer une relation de cause à effet.

Selon la dernière revue en date publiée dans le même journal par Collins *et al.* (6), le pourcentage d'effets indésirables réellement associés aux statines tel qu'on peut l'examiner dans les études d'intervention est inférieur à 2%. Ainsi, selon ses auteurs, le traitement de 10.000 patients pendant 5 ans avec une statine telle qu'atorvastatine 40 mg par jour pourrait causer cinq cas de myopathie (dont un pourrait progresser vers la rhabdomyolyse), 50 à 100 cas de diabètes, et 5 à 10 une AVC hémorragique (Tableau 1). Cela doit être balancé avec les bénéfices puisque ce même traitement pendant cinq ans permettant d'abaisser le LDL-C de 80 mg/dL (compte tenu par exemple d'un taux de LDL de départ de 160 mg/dL avec une réduction de 50%), appliqué chez un patient où le risque de complication cardiovasculaire est de 20% à 10 ans (10% à 5 ans) préviendrait une complication cardiovasculaire chez 1000 des 10000 patients en prévention secondaire et 500 des 10.000 patients en prévention primaire, avec un bénéfice plus grand encore pour une utilisation prolongée au cours de la vie. De plus, contrairement aux effets secondaires incriminés aux statines qui sont totalement réversibles sans aucun effet résiduel après arrêt de la statine, les conséquences d'une complication cardiovasculaire sont irréversibles.

Reste toutefois que les études d'interventions sont limitées en termes d'analyses chez les personnes âgées ou d'autres

Tableau 1 Prévalences estimées des bénéfices et inconvénients de la prise d'une statine (exemple atorvastatine 40 mg par jour) par 10.000 patients pendant 5 ans

Les estimations de bénéfices supposent que

- Les patients ont un risque cardiovasculaire estimé à 20% à 10 ans (10% à 5 ans), par exemple chez patients avec un antécédent cardiovasculaire (prévention secondaire) ou des patients avec un risque SCORE de plus de 5% (prévention primaire)
- La baisse cholestérol (LDL-C) de 80 mg/dL compte tenu, par exemple d'un taux de LDL de départ de 160 mg/dL (taux moyen dans la population de plus de 50 ans) avec une réduction de 50%,

Incidence de Bénéfices	Incidence d'inconvénients
1000 cas en moins d'évènement cardiovasculaire (prévention secondaire) OU 500 des cas en moins d'évènement cardiovasculaire (prévention primaire)	5 cas de myopathie (dont un pourrait progresser vers la rhabdomyolyse), 50 à 100 cas de diabètes, 5 à 10 une AVC hémorragique.

* arrêt cardiaque, infarctus du myocarde mortel ou non mortel, accident vasculaires cérébraux, revascularisation.,

groupes fragiles, n'ont pas la puissance suffisante pour estimer les effets indésirables et manquent de cohérence sur la manière dont les effets indésirables sont collectés.

3. POLÉMIQUES AU SUJET DE LA « PRESCRIPTION ABUSIVE » EN BELGIQUE

Les statines sont les traitements les plus prescrits en Belgique. En 2012, près d'un million et demi de Belges (1,439,955) en prenaient selon le rapport de la réunion de *consensus* sur l'usage rationnel des hypolipémiants (7). Ces médicaments coûtaient à l'assurance maladie annuellement plus 165 millions en 2012 (dont 75 millions rien que pour la rosuvastatine qui n'est pas générique et qui est pourtant deux fois moins prescrite que la simvastatine), soit plus de 5% du budget des médicaments hors hôpitaux. L'utilisation des statines a énormément augmenté (20 fois plus !) au cours de ces vingt dernières années. L'augmentation observée est principalement liée à un accroissement important de la prévention primaire, chez les personnes qui n'ont pas encore eu d'incident cardiovasculaire.

Certaines mutuelles semblent suggérer que certaines prescriptions n'étaient peut-être pas nécessaires : ainsi, par exemple, les statines sont prescrites majoritairement à des femmes en prévention primaire (alors que le risque est plus élevé chez les hommes), à un âge relativement jeune et sans évidence d'indices suggérant un risque cardiovasculaire élevé (repérables par les traitements concomitants tels que antihypertenseurs, antidiabétiques, aspirine ...). Il est vrai que 80% des belges entre 35 et 74 ans ont un taux trop élevé de cholestérol. Chez la plupart, toutefois, leur risque cardiovasculaire calculable sur base de la charte SCORE reste faible, et chez ceux-ci modifier le style de vie (c'est-à-dire adopter une alimentation saine, arrêter de fumer et bouger plus) suffit.

Par contre, le problème semble inversé chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Ainsi, après une hospitalisation pour un accident cardiovasculaire (spécialement en cas d'accident vasculaire cérébral), tous n'ont pas un traitement par statines.

Le problème n'est pas propre à la Belgique puisque en 2010 ; l'HAC en France (8) a émis les mêmes inquiétudes avec plus de 5,000,000 de français sous statine et avec la même suspicion de mésusage par recours abusif aux statines en prévention primaire en même temps qu'un défaut de prescription de statines chez des patients qui le justifieraient.

Malheureusement, les médias ont répercuté des messages mettant en doute la capacité des médecins à prescrire rationnellement : « beaucoup de médecins ont tendance à soigner des chiffres plutôt que des patients » ; « Les statines sont généralement trop peu prescrites dans les bonnes indications (le fait de fumer, d'avoir du diabète, le fait d'avoir déjà fait soit un infarctus, soit un AVC) et malheureusement, beaucoup trop prescrites chez les gens qui n'ont jamais rencontré ce type de problèmes » (9). Ce type de messages n'est évidemment pas propice à la

confiance dans le corps médical.

On peut se demander toutefois si tout cela est bien fondé ! D'une part, les patients visités par les spécialistes se voient rarement retirer leur traitement. J'ai personnellement constaté peu de cas, où je trouvais le traitement injustifié. D'autre part, les statistiques de la consommation sont basées sur le nombre de patients qui reçoivent au moins une fois sur l'année un conditionnement. On pourrait se demander dans quelle mesure la pratique d'hétéroprescriptions (prescrire un médicament au nom du patient visité par le médecin alors qu'il est destiné à un membre de sa famille) ne rend pas l'interprétation de ces chiffres top simpliste.

4. POLÉMIQUES AU SUJET DE « L'INUTILITÉ » DES STATINES

Depuis les années 1990, des polémiques remettent aussi en cause l'utilité même des statines. Trois livres récents ont particulièrement fait parler d'eux : « Cholestérol, mensonges et propagande » de Michel de Lorgeril, « Le guide des 4 000 médicaments utiles, inutiles, ou dangereux » de Bernard Debré et Philippe Even et « la Vérité sur le cholestérol » de Philippe Even. Brièvement, ils dénoncent « la folie des statines » et les dérives de la prévention, proclament que les statines ne diminuent pas la mortalité, accusent les essais cliniques d'être biaisés, « multipliant les pièges, les illusions, les non-dits, les chausse-trapes et pour tout dire les truquages ou les falsifications de la part de l'industrie » et enfin que ces médicaments entraînent des effets indésirables, parfois graves, pudiquement passés sous silence par les laboratoires. La motivation de ces auteurs n'est pas très claire, mais font songer à la version moderne d'un « complexe d'Érostrate » (Tableau 2). Aujourd'hui, les « Erostrates » fleurissent un peu partout, et seuls, les temples ont changé.

Le problème ne s'est pas limité qu'à la France, puisqu'en Belgique, les médias ont repris leurs messages. Dans un contexte où le doute est mis sur l'utilité et la dangerosité de certaines classes de médicaments et parfois à juste titre, comme pour l'affaire du Médiator®, la mise au pied de l'échafaud d'autres médicaments est chose aisément relayée et orchestrée par les médias. Ainsi l'émission de la RTBF « Question à la une » intitulée « Le cholestérol, faux problème ou vrai business ? », montrant en sauveur Philippe Even, a été rediffusée plusieurs fois (2014 et 2015), et ce malgré une lettre appelant à la prudence adressée par les différentes sociétés scientifiques de médecine au directeur de la RTBF (10). Plus récemment, la chaîne culturelle ARTE a réitéré avec une émission vieille de 2014 "Le bluff du cholestérol" et qui a été vivement décriée simultanément par la société belge d'athérosclérose, la société française de cardiologie et l'association belge des patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale (Belchol, ASBL).

Inquiéter les malades, provoquer leur défiance vis-à-vis d'un traitement utile et vis-à-vis des médecins qui prescrivent leur traitement n'est pas responsable. Faire

Erostrate causa volontairement un incendie qui détruit totalement le temple d'Artémis à Éphèse. Interrogé sous la torture, il avoue que les motivations de son geste était de chercher à tout prix la célébrité (il n'avait pas d'autre moyen d'y parvenir). Malgré que les Éphésiens interdisent alors de citer son nom, l'historien Théopompe le mentionna dans ses Hélieniques

L'histoire racontée par Jean-Paul Sartre dans son recueil de nouvelles « Le Mur » (1939), résume bien l'histoire qui se répète ici avec les statines :

- Je le connais votre type, me dit-il. Il s'appelle Érostrate. Il voulait devenir illustre et il n'a rien trouvé de mieux que de brûler le temple d'Éphèse, une des sept merveilles du monde.
- Et comment s'appelait l'architecte de ce temple ?
- Je ne me rappelle plus, confessa-t-il, je crois même qu'on ne sait pas son nom.
- Vraiment ? Et vous vous rappelez le nom d'Érostrate ? Vous voyez qu'il n'avait pas fait un si mauvais calcul.

Tout le monde connaît Even et Debré ! Qui connaît les deux chercheurs prix Nobel qui ont découvert le récepteur des LDL (Michael Brown et Joseph Goldstein)

courir le risque d'arrêter leur traitement à des malades qui en ont réellement besoin fait porter une lourde responsabilité aux auteurs de ces livres et émissions !

5. CONSÉQUENCES DES POLÉMIQUES

Malheureusement, de tels messages et un tel climat de doute contribuent à conduire certains patients à arrêter leur traitement sans avis médical, spécialement au moindre signe révélant d'un possible gêne musculaire ou articulaire.

Personne n'aime prendre des médicaments, plus encore si cela est de manière chronique, si on ne ressent aucun symptôme pour la maladie pour laquelle on est traité et si on ne peut pas mesurer les résultats (dans ce cas, le bénéfice cardiovasculaire). Ainsi, le moindre soupçon faisant imaginer que les médecins prescrivent sans discernement, que les médicaments n'aient aucun effet et soient même dangereux, met à mal la « croyance » en la vertu du médicament prescrite par son médecin.

Il est question ici de croyance car il ne faut pas oublier que la motivation par laquelle un patient est prêt à prendre un médicament naît plus d'une croyance que d'une connaissance au sujet de ce traitement, de sa maladie ou des effets de l'un sur l'autre, quels qu'aient été les efforts du médecin pour lui expliquer (11). La croyance est une forme de savoir, qui contrairement à la connaissance scientifique n'est pas basé sur une recherche de vérité démontrable mais plutôt sur des éléments intégrant la confiance en celui qui la transmet, le sentiment de clarification des faits qu'elle suggère et parfois, ce qui la renforce d'autant plus, une certaine complaisance par laquelle cette croyance lui ménage son bien-être en le libérant de ces angoisses et ses anxiétés (12).

Pour un patient face à son médicament, sa croyance peut ainsi facilement basculer de la perception de ce traitement comme allié pour lutter contre une maladie vers celle d'un ennemi encombrant contre sa propre santé.

6. CONSÉQUENCE D'UNE MOINDRE OBSERVANCE AVEC LES STATINES.

Arrêter une statine n'est pas anodin et a un impact majeur sur le risque cardiovasculaire. De nombreuses études d'observation ont mis en évidence un nombre significativement plus important d'événements cardiovasculaires dans les jours qui suivent un épisode aigu (AVC, syndrome coronaire, revascularisation) si la statine a été arrêtée (13).

En chronique, il a été montré chez patients âgés en prévention secondaire, une augmentation de 25 % de la mortalité en cas de faible observance versus une observance élevée (24% versus 16%) (14). De même une méta-analyse a montré une risque 15% plus bas de maladie cardiovasculaire chez les patients qui étaient plus observant aux statines comparés au moindre observant (15).

Après les articles de 2013 dans le BMJ (voir ci-dessus), une équipe (16) a examiné en Angleterre les conséquences de la campagne médiatique (d'octobre 2013 à Mars 2014) de dénigrement des statines et a conclu qu'environ 200 000 patients avaient arrêté de prendre la statine et que cela pourrait résulter en environ 2000 extra-événements cardiovasculaires dans les 10 ans.

En France, le groupe de Bordeaux (17) a aussi montré que la commercialisation en février 2013 du livre de Even et Debré affirmant l'inutilité des statines avait été associée à une augmentation de 40% de la proportion de patients arrêtant leur statine (proportion passant de 8,5% en 2011 et 2012 à 11,9% en 2013). Dans cette même population, ils constatèrent une augmentation simultanée de 17% du nombre de mortalité (toutes causes confondues passant de 1,4% en 2011 et en 2012 à 1,7% en 2013) atteignant surtout les groupes de patients vasculaires (coronaires ou AVC) (+26%) et ceux plus nombreux (67% des individus) souffrant de diabète et hypertension (+17%).

7. COMMENT ABORDER LE PROBLÈME DE L'ARRÊT

Dans tous les cas, il est d'abord important de (ré)évaluer si la prescription d'une statine est réellement justifiée. En prévention primaire, elle ne l'est que si le risque de mortalité cardiovasculaire sur 10 ans (SCORE) est supérieur à 5%.

Il est bien souvent aussi utile pour le patient que lui soit rappelé de la manière la plus imagée possible les mécanismes par lesquels le médicament et la chute du cholestérol agissent. Faire intervenir le patient dans la prise de décision sur les objectifs et les moyens mis en œuvre pour l'atteindre est fondamental. Souvent il est nécessaire de répéter des choses qui nous semblent à nous très évidentes mais ne le sont pas nécessairement pour le patient. Comme les faits, par exemple, que si on arrête le traitement, le taux de cholestérol remonte rapidement,

et que l'effet hypocholestérolémiant du médicament ne s'accroît pas avec le temps.

7.1. PROBLÈMES DE CROYANCES

Face à la méfiance qui semble entourer les statines, il faut redoubler d'effort. Sans doute des campagnes de sensibilisation pour restaurer la confiance vis-à-vis de ce traitement seraient utiles via des autorités neutres telles que l'INAMI, les mutuelles ou des associations de patients. Toutefois, une discussion au niveau individuel est importante pour identifier les barrières spécifiques à chacun. Il n'existe cependant pas de formule magique pour combattre les réserves des patients face aux statines (Tableau 3). Il est important de se focaliser sur les risques liés à la maladie plutôt que sur les mythes entourant les médicaments, risques qui sont irréversibles alors que les effets indésirables s'ils existent sont réversibles.

Tableau 3 Polémique sur l'utilité et l'innocuité des statines

CONFRONTATIONS	PARADES
Le cholestérol est nécessaire pour le vie (hormones, vitamine D, membranes, ...) !	- Oui jusqu'à un certain taux ! - Les bébés et de nombreux animaux ont un LDL-C de 30 mg/dL - Chaque cellule fabrique son cholestérol et n'a pas besoin de cholestérol venant du plasma
... Donc le cholestérol ne peut être nuisible	- Les études génétiques (variants abaissant ou augmentant le taux de LDL-C) prouvent le lien causal avec l'athérosclérose - Le sucre sanguin aussi est nécessaire, mais en excès, c'est le diabète et toutes ses complications
Les statines ne réduisent pas la mortalité	- Les études n'ont pas toujours la puissance suffisante pour évaluer la réduction de mortalité (surtout globale). Le design de l'étude en terme de nombre de patients et durée du <i>follow-up</i> est basé sur le critère primaire d'évaluation (<i>Primary endpoints</i>). Il faut interpréter les résultats négatifs à la lumière de la puissance que l'on peut recalculer en fin d'étude (sur base du nombre d'évènements réellement observés, notamment dans le groupe placebo)
Les statines induisent 20% d'effets indésirables (études d'observation)	- Mais moins de 2 % dans les études randomisées et contrôlées (seule valable pour établir un lien causal) - Il n'existe ni risque zéro, ni efficacité à 100% - Ces effets sont réversibles, pas les conséquences d'un accident cardiovasculaire
Les statines induisent des problèmes algiques	- Mais souvent très aspécifiques (types, localisation, symétries, temporalité ...) - Douleurs après 10 ans de statine = on a vieilli aussi !
9% d'augmentation du risque de diabète induit par les statines	- C'est un risque relatif, c'est-à-dire on est passé d'un risque à 55 ans de 10% à 11% - Relativiser par rapport aux bénéfices
Compromission des auteurs des études cliniques et des guidelines avec les firmes	- Ils ont l'honnêteté de déclarer leur conflits d'intérêts - C'est le cas de toutes études avec des médicaments ... qui d'autres pourraient financer cette recherche ?
Les opposants sont des "grands professeurs"	- Il y a quelques « polémistes » versus une grande majorité des experts. - Il y a eu les mêmes polémiques pour les vaccins, les GSM, les éoliennes, les Beatles

Bien souvent toutefois, mieux connaître n'est pas synonyme d'action. Ce n'est pas parce que quelqu'un comprend l'utilité d'un traitement qu'il le mettra forcément en pratique. Il faut donc continuer de communiquer, encore et encore ! Le monde qui nous entoure prouve en permanence les progrès permis par la science et la raison, mais cela n'empêche pas les gens de préférer les pseudo-sciences et la superstition. La réponse simple est que les gens croient ce qu'ils veulent croire, ce qu'ils jugent réconfortant, pas ce que les preuves réelles démontrent. En règle générale, les gens ne veulent pas savoir, ils veulent croire. Il est important de garder cette notion en tête pour ne pas se décourager face à des comportements qui nous semblent parfois irrationnels.

Mais il faut surtout rester éthique, garder nos valeurs et avant tout, rester du côté de la vérité, ce que tout patient attend d'un médecin. Se mettre aussi au niveau de la sensibilité du patient qui n'est pas un scientifique. Entre autres choses, il est aussi utile de s'appuyer sur des histoires vécues ou connues de la personne (histoire familiale ou de connaissance).

7.2. PROBLÈME DES "INTOLÉRANCES" AUX STATINES

7.2.1. Peut-on les traiter par d'autres médicaments ?

Des traitements complémentaires, incluant l'ubiquinone (coenzyme Q10 [CoQ10]) et la vitamine D ont été suggérés pour améliorer la tolérance aux statines. Une étude en double aveugle et une méta-analyse (18) ont réfuté l'idée que la CoQ10, même à haute dose pouvait réduire les symptômes chez les patients avec SAMS. Les preuves de l'efficacité du vitamin D sont également controversées (32) même si beaucoup de patients avec SAMS ont un taux bas de vitamine D. Les dernières recommandations de l'EAS/ESC ne conseillent pas la supplémentation en CoQ10 ou vitamine D pour traiter ou prévenir les SAMS.

7.2.2. Peut-on substituer les statines mal tolérées par d'autres traitements dits naturels ?

Une idée très en vogue est qu'en cas d'intolérance aux statines, on pourrait leur substituer des extraits de levure rouge de riz ou de extraits de pleurotes. C'est ce type d'indication qui a fait le succès de ces produits sur le marché actuel.

Les produits dits « levure rouge de riz » (*Red yeast rice*) sont issus de la fermentation d'une levure, le *Monascus purpureus* sur un substrat composé de riz blanc, fermentation qui engendre diverses monacolines, dont la monacoline K. Un nouveau venu (ZELTRIN), quant à lui contient des extraits de miscelles de pleurotes (*Pleurotus Ostreatus*) cultivées sur un substrat artificiel qui confère une plus grande capacité à synthétiser la même monacoline K.

Dans des études randomisées et contrôlées, ces produits ont démontré être capable de réduire le taux de LDL-C de 20 à 30 % à court terme. Toutefois, les effets

hypocholestérolémiants sont principalement dus à la présence de la monacoline K, autre nom pour la lovastatine, première statine commercialisée aux USA. La présence des stérols végétaux qui réduisent l'absorption du cholestérol, ou de beta-glucanes (dans le Zestrin®, équivalent des beta-glucanes de l'orge et de l'avoine) est aussi avancée comme mécanisme d'action supplémentaire. Cependant les quantités présentes (moins de 500 mg de phytostérol, ou moins de 1 g de beta-glucanes) sont dérisoires comparées aux quantités nécessaires pour réduire le taux de LDL-C (respectivement 2 g et 7 g).

Une variété de levure rouge de riz (Xuezhikang) contenant pourtant une faible quantité de monacoline K a démontré dans l'étude d'intervention « China Coronary Secondary Prevention Study ou CCSPS » (5,000 patients post-infarctus, suivi pendant 4,5 ans) en Chine (19,20) une belle réduction des événements cardiovasculaires versus placebo, dite même supérieure à celle observée avec les statines. Toutefois, il est bien connu que les effets cardioprotecteurs des statines dans les populations asiatiques se produisent à des doses plus faibles que celles nécessaires dans les populations occidentales. Avant de pouvoir recommander ces produits aux patients à risque accru de maladies cardiovasculaires, il serait nécessaire de disposer d'études contrôlées et randomisées, conçues avec rigueur sur une population occidentale.

Envisager ce type de produits ou comme alternatives aux statines médicamenteuses en cas d'intolérance aux statines est discutable et il reste un certain nombre de questions en suspens, (Tableau 4), dont notamment l'absence de documentation complète des effets des autres composés et les études à long terme.

Même si elles sont étiquetées comme « compléments alimentaires » et sont clamées « naturelles », ces produits contiennent des statines et d'autres composés aux effets inconnus et leur vente libre pose question. C'est d'ailleurs ce qui a conduit, en février 2016, le Conseil Supérieur de la Santé à proposer d'interdire d'urgence la vente libre de la levure rouge de riz et de recommander qu'ils soient réexaminés par l'agence fédérale de médicaments afin, s'ils sont recevables, de les soumettre aux mêmes règles de prescription que tout autre médicament (le dossier est sur la table du ministre de la Santé, Maggie De Block).

7.2.3. Recommandations de l'EAS/ESC

Les dernières recommandations de l'EAS/ESC (21) ont proposé un algorithme basé sur les symptômes et le taux de CPK. En cas de forte élévation des CPK, il est important de contrôler la fonction rénale. Face à ces augmentations d'enzymes, il faudra exclure d'autres causes, telles que, parmi les plus communes, efforts musculaires intenses et traumatismes (y compris injections intramusculaires et crampes).

Il faut rappeler également que si les taux de CPK doivent être mesurés au départ avant de commencer un traitement, il n'est pas utile de les remesurer régulièrement tant que le patient n'a pas de plaintes subjectives évoquant une possible toxicité musculaire. Par contre, la surveillance

des enzymes hépatiques (Figure 1) est nécessaire tout au long de la thérapie. Tant que les enzymes hépatiques ne sont pas trop élevées ($< 3 \times$ la limite normale supérieure ou LNS), on peut poursuivre le traitement. Par contre, si les enzymes dépassent trois fois la LNS pour les enzymes hépatiques, on arrêtera la statine (c'est la même attitude que lorsque les CPK sont quatre fois la LNS) et on recontrôlera les enzymes quatre à six semaines plus tard. Lorsque les enzymes seront revenues à une valeur normale, on réintroduira prudemment le traitement. Face à ces augmentations d'enzymes, on exclura d'autres causes en pensant entre autres, chez les patients à risque cardiovasculaire élevé à la possibilité d'une stéatose hépatique.

Tableau 4 Pourquoi la levure rouge de riz n'est pas l'alternative idéale aux statines médicamenteuses en cas d'intolérance aux statines

C'est aussi une statine ! Ces produits s'apparentent donc à des médicaments avec le risque d'interaction, d'effets indésirables (myalgie) et de mauvais usage (chez la femme enceinte, le très jeune enfant, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale)

Risque de cacher la véritable nature du produit (une statine), ce qui n'est pas éthique !

Manque de preuves solides que la levure de riz rouge est efficace et bien tolérée à long terme

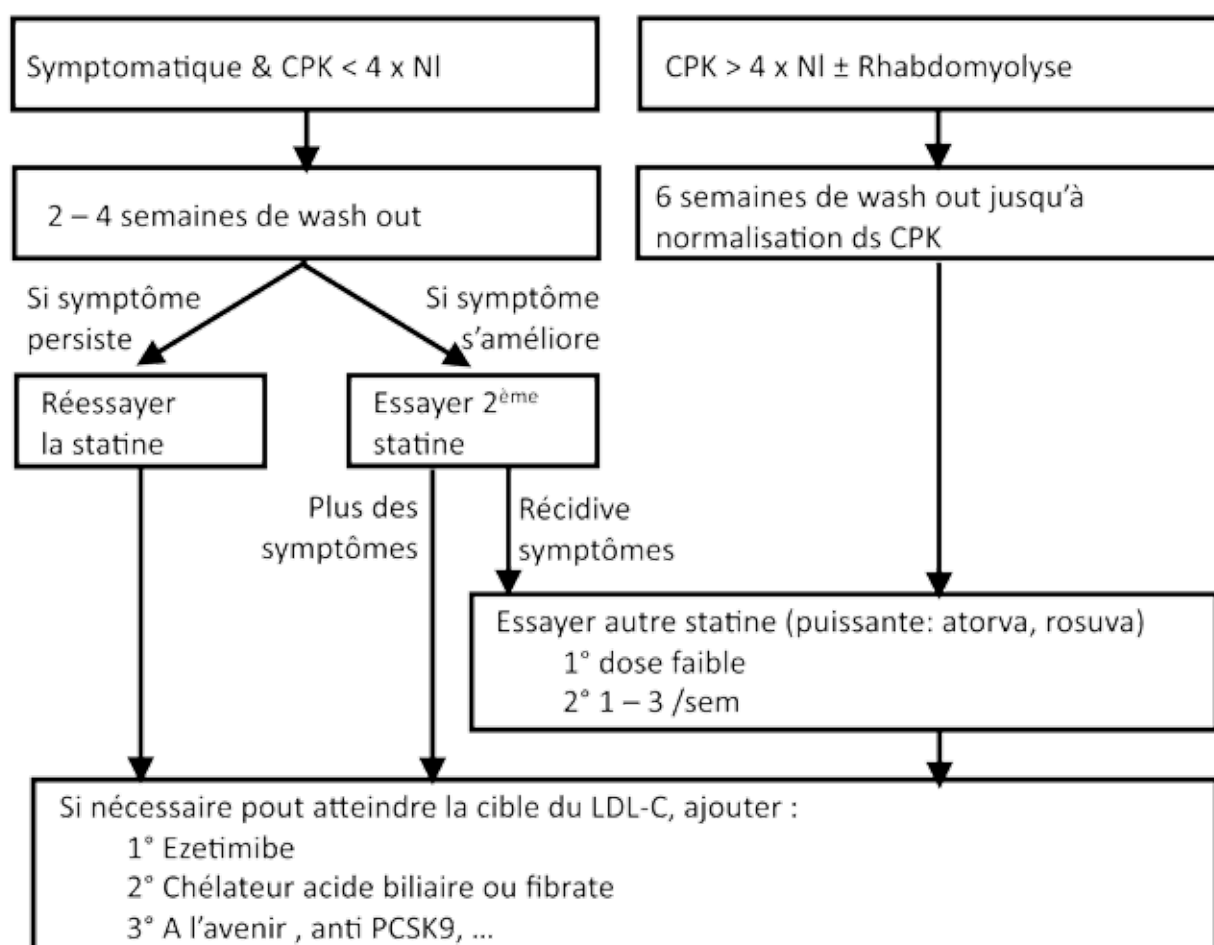
Absence de standardisation entre les lots des préparations

Grande variabilité de composition parmi les centaines de produits distribués

Effets toxiques éventuels dus aux contaminants (dans certaines préparations) qui apparaissent lors de la fermentation du riz et restent présents dans l'extrait, dont notamment des mycotoxines potentiellement dangereuses pour les reins.

Prise multiple (1 à 4/jour) et coût important (> 20 euros par mois, non remboursé)

Figure 1 Recommandations de l'EAS/ESC sur la démarche à suivre en cas de douleurs musculaires



5. CONCLUSIONS

Les statines sont sans doute victime de leur succès. Les statines souffrent, comme d'autres produits à « success story » du « syndrome Lamborghini » (22). Comme tout produit performant, il n'y a pas de risque zéro et donné à beaucoup de personnes, il y a un risque d'un plus grand nombre d'« accidents ». Comme tout produit qui inonde notre quotidien, aussi, elles sont une cible privilégiée de stigmatisation comme cause de « tous nos maux » et elles offrent le parfait candidat pour la chasse à la sorcière. On en arrive ainsi à une situation où le médicament, les médecins, les scientifiques, les firmes pharmaceutiques et même les assurances nationales sont tous suspects et où, d'inquiétude, les patients risquent d'arrêter leur traitement sans avis d'un médecin.

Face à ces problèmes, il existe quelques solutions. Mais le mieux, comme toujours, est encore la prévention, c'est-à-dire, prévenir l'installation de doutes ou des impressions d'effets indésirables. Et ceci peut être réalisé par la mise en place d'un bon climat de confiance et de dialogue entre le médecin et son patient.

Un tel dialogue implique d'engager le patient comme un partenaire dans le traitement et de développer une bonne relation avec lui. Le tableau 5 reprend les conseils que les recommandations européennes rappellent pour aider

à l'observance des changements de mode de vie, mais ils valent aussi pour les médicaments. Pour ces derniers chez des patients souvent multipathologique (maladie coronarienne, diabète, hypertension, ...), il faudra aussi jouer avec les affres de la polymédication (Tableau 6).

Il s'agit avant tout de s'assurer de la bonne compréhension du traitement (avec des instructions écrites et orales claires) et de son intérêt, d'explorer dès le départ les obstacles potentiels face à ce traitement, de garder aussi une vision réaliste face aux autres exigences de la vie de son patient en adaptant si nécessaire le traitement au mode de vie et aux besoins du patient (entre autre parfois de réduire les doses et les médicaments associés et de favoriser les alternatives les moins chères, même si elles sont moins puissantes). Enfin, chaque fois que cela est nécessaire et possible le médecin s'adjoindra d'autres experts. Parmi les choses plus concrètes, organiser avec le patient un calendrier de prescriptions et de consultations (avec contrôle des tests lipidiques) est une bonne base pour assurer un suivi réaliste et utile.

Ce n'est qu'à travers tous ces éléments et un bon dialogue que l'on pourra faciliter l'observance du patient pour ces thérapies et que l'on sauvera quelques vies. Et c'est là le mieux que l'on peut souhaiter en matière de prévention cardiovasculaire.

Tableau 5 Conseils pour aider à l'observance des changements de mode de vie

1. Développer une bonne relation avec le patient
2. S'assurer que le patient comprend comment le mode de vie joue un rôle sur la maladie cardiovasculaire et l'utiliser pour obtenir un engagement de changement de comportement
3. Explorer les obstacles potentiels aux changements
4. Etablir avec le patient un plan de changement de mode de vie réaliste et encourageant
5. Encourager les efforts de changement du patient
6. Impliquer d'autres experts chaque fois que cela est nécessaire et possible
7. Organiser un calendrier de consultations de suivi

Tableau 6 Conseils pour faciliter l'observance des polythérapies médicamenteuses

1. Simplifier si possible le traitement en réduisant les doses et les médicaments associés
2. Choisir les alternatives les moins chères
3. Fournir des instructions écrites et orales claires
4. Entreprendre un dialogue avec le patient sur son observance
5. Adapter le traitement au mode de vie et aux besoins du patient
6. Engager le patient comme un partenaire dans le traitement
7. Utiliser des stratégies comportementales (systèmes de rappels, indices, autocontrôles, renforcements)

Tableau 7 Conditions pour qu'un sujet (comme les statines et le cholestérol) soit stigmatisé dans une théorie du complot (d'après une communication personnelle d'Eric Brucker)

LES 3 CONDITIONS	POURQUOI CELA MARCHE SI BIEN AVEC « LE CHOLESTÉROL » ET « LES STATINES »
Tout le monde doit être concerné	Tout le monde a du cholestérol et beaucoup prennent des statines
Le sujet doit être consensuel, plaçant l'opposant seul (le pur) contre tous (les pourris). On appelle cette attitude, le « syndrome d'Asterix ».	Le rôle du cholestérol et l'utilité des statines sont acceptés par les sociétés scientifiques, les médecins et les assurances nationales
Le sujet doit être fortement médiatisé	Il ne se passe pas une semaine (voire un jour) sans que l'on ne parle du cholestérol dans les conversations, les médias, publicités ou étiquettes d'aliments.

RÉFÉRENCES

- 1 Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW, Stang MR, Semchuk WM. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event. *JAMA* 2002; 288:462-467.
- 2 Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings. *Ann Intern Med* 2013;158:526-34.
- 3 Malhotra A. Saturated fat is not the major issue. *BMJ* 2013; 347:f6340.
- 4 Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ* 2013;347: f6123.
- 5 Malhotra A. Saturated fat is not the major issue. Erratum in *BMJ*. *BMJ* 2014;348: g3332.
- 6 Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; DOI:10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
- 7 Réunion de consensus sur l'usage rationnel des hypolipémiants. 22 mai 2014. <http://www.inami.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx#.WACIF4VOLIU>
- 8 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficiency_des_hypolipemiantes_-_une_analyse_cen-tree_sur_les_statines.pdf
- 9 <http://www.rtl.be/info/magazine/sante/les-statines-trop-prescrites-en-belgique-beaucoup-de-medecins-ont-tendance-a-soigner-des-chiffres-plutot-que-des-patients--852060.aspx>
- 10 Descamps OS, Ducobu J. Réponse du Belgian Society of Atherosclerosis/ Belgian lipid Club à l'émission de "questions à la une" intitulée "Le cholestérol, faux problème ou vrai business?" *Louvain Med* 2014. 133(6): 407-408.
- 11 Descamps OS. *Comment interagir avec le patient ? Pour une auto-éthique dans le domaine de la prévention cardiovasculaire*– Décembre 2011 1 Éditions Seli Arslan 2011.
- 12 Descamps OS. La « liberté », concept essentiel de la médecine préventive et de la promotion de la santé. A la manière de Baruch Spinoza. *Louvain Med* 2010; 129 (2): 83-94.
- 13 Pineda, A. & Cubeddu, L.X. Statin Rebound or Withdrawal Syndrome: Does It Exist? *Curr Atheroscler Rep* (2011) 13: 23.
- 14 Jackevicius CA, Mamdani M, Tu J V. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288:462-467.
- 15 Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34: 2940-2948. 19.
- 16 Galliver Mark. Media coverage of statins may have led to 2000 cardiovascular events. *BMJ* 2016; 353 :i3630.
- 17 Bezin J, Francis F, Nguyen NV, Robinson P, Blin P, Fourrier-Réglat A, et al. Impact of a public media event on the use of statins in the French population. *Arch Cardiovasc Dis* 2016 Jul 26. pii: S1875-2136(16)30133-4.
- 18 Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36:1012-1022.
- 19 Descamps OS. Effet d'une préparation de levure rouge de riz (Artéchole®) dans une cohorte de patients hypercholestérolémiques traités par des médecins généralistes. *Louvain Med* 2013; 132 (4): 149-154.
- 20 Lu Z, Kou W, Du B, et al. (June 2008). "Effect of xuezhikang, an extract from red yeast chinese rice, on coronary events in a chinese population with previous myocardial infarction". *Am J Cardiol* 101 (12): 1689-93.
- 21 Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Aug 27. pii: ehw272.
- 22 De Coster O. Deux mille morts en Belgique à cause de l'arrêt des statines anticholestérol? http://www.rtbef.be/info/societe/detail_deux-mille-morts-en-belgique-a-cause-de-l-arret-des-statines-anticholesterol-dangereux-de-faire-des-extrapolations?id=9369116

CORRESPONDANCE

Dr. OLIVIER S DESCAMPS

Centres Hospitaliers Jolimont
Département de Médecine Interne
B-7100 Haine Saint-Paul
Tel 064/23 31 67
olivierdescamps@hotmail.com

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de cardiologie
B-1200 Bruxelles
Tel 02/764 2812

Réponse des associations belges au reportage d'ARTE « le bluff du cholestérol »

Une récente émission de la chaîne ARTE intitulée « Cholestérol : le grand bluff » remettait en question un des piliers les plus solides de la prévention cardiovasculaire : le rôle du cholestérol dans le développement des maladies cardiovasculaires et l'intérêt des médicaments hypocholestérolémiant pour prévenir cette maladie. Elle a soulevé par mal de réactions auprès de nos patients créant le doute sur la justification de leur traitement pour leur hypercholestérolémie. Face à cette attitude « négationniste », l'association des patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale (www.belchol.be) et la société belge d'athérosclérose (Belgian Society of Atherosclerosis) ont réagi en envoyant une lettre à la présidente et à la directrice d'Arte ainsi qu'à la responsable de l'émission. Le Louvain Médical reproduit ici cette lettre.

MOTS-CLÉS

cholestérol, prévention cardiovasculaire, statine, polémique

A recent broadcast of the ARTE channel titled "Cholestérol: le grand bluff" was questioning one of the most solid pillar of cardiovascular prevention: the role of cholesterol in cardiovascular disease and the usefulness of the drugs lowering cholesterol to prevent this disease. It raised many reactions amongst our patients creating doubt on the justification of their treatment for their high cholesterol. To face such "denial" attitude, the Belgian Association of Patients with Familial Hypercholesterolemia (www.belchol.be) and the Belgian Society of Atherosclerosis (Belgian Society of Atherosclerosis) responded by sending a letter to the President and the Director of Arte as well as the Manager of the show. Louvain Medical reproduced here this letter.

KEY WORDS

Cholesterol, cardiovascular prevention, statin, polemic

INTRODUCTION

Face à une telle émission polémique mettant le doute sur un des piliers les plus solides de la prévention cardiovasculaire ⁽ⁱ⁾, il faut se donner le temps de la réflexion pour choisir entre silence et prise de paroles. Répondre risque de donner de l'importance aux polémistes et à l'émission et même à lui faire de la publicité, ce qui est d'ailleurs peut-être à la base.

Toutefois, la confusion des patients et de leurs médecins est telle qu'une réaction semblait nécessaire. Une semaine après l'émission, la société française de cardiologie diffusa un communiqué de presse ⁽ⁱⁱ⁾. En Belgique, l'association des patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale (Belchol, ASBL) et la société belge d'athérosclérose (Belgian Society of Atherosclerosis/Belgian Lipid Club) ont préféré s'adresser par courrier à la présidente et à la directrice d'Arte ainsi qu'à la responsable de l'émission, dans le but de demander que soit organisé un débat sur le sujet.

Tous les membres du comité exécutif de la Belgian Society of Atherosclerosis/Belgian Lipid Club et tous les membres et patients du comité exécutif de l'association des patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale (Belchol, ASBL, www.belchol.be) ont donné leur accord pour l'envoi de la lettre aux responsables d'ARTE et sa diffusion dans la presse belge.

Cette lettre a été envoyée le vendredi 28 octobre 2016, et nous n'avons pas eu de réponse à ce jour.

ⁱ <http://www.arte.tv/guide/fr/051063-000-A/cholesterol-le-grand-bluff>

ⁱⁱ http://www.sfcadio.fr/sites/default/files/pdf/communications/com_cholesterol_2.pdf

CORRESPONDANCE

Dr. OLIVIER S DESCAMPS

Centres Hospitaliers Jolimont - Département de Médecine Interne

B-7100 Haine Saint-Paul

Tel 064/23 31 67 - olivierdescamps@hotmail.com

Cliniques universitaires Saint-Luc - Service de cardiologie

B-1200 Bruxelles - Tel 02/764 2812



**Belgian Society of Atherosclerosis /
Belgian Lipid Club**

**(National Representative of the
European Atherosclerosis Society
(EAS))**

www.lipidclub.be

Président

Prof. Dr Michel Langlois
(Ugent, AZ Sint-Jan Brugge)

Vice President

Prof. Dr Olivier Descamps
(UCL, Hopital de Jolimont)

Treasurer

Prof. Dr Regis Radermecker
(ULG, CHU Sart Tilman)

Secretary

Prof. Dr Ernst Riietzschel
(UGent, UZ Gent)



BELCHOL ASBL

Rue des Champs Elysées 63,
1050 Bruxelles

www.belchol.be

Président

Prof. Dr Olivier Descamps

Vice President

Prof. Dr Ernst Riietzschel

Treasurer

Mr Antonio D'agostino

Secretary

Mrs Marie Delcol

Other members of the executive
committee

Mrs Emmanuelle Geubel
Dr Freddy Van de Casseye
(president of the Cardiologic
League)

Vendredi 28 octobre 2016

**Madame Anne Georget
Responsable de l'émission
« Cholestérol : le grand bluff »
Madame Véronique Cayla
Présidente de ARTE
Madame Anne Duruphy
Directrice générale de ARTE**

Mesdames,

La Société Belge d'Athérosclérose et l'Association Belge des Patients souffrant d'Hypercholestérolémie Familiale (Belchol, ASBL) que nous représentons, s'associent pour s'insurger contre votre émission intitulée « Cholestérol : le grand bluff » du 18 octobre 2016.

Dans cette émission, vous déclarez en substance que les scientifiques et le corps médical sont influencés par des lobbies dont le seul but est le profit. Par ce jugement, le monde médical se sent attaqué dans sa rigueur scientifique et surtout de nombreux patients en perdant leur confiance envers leurs médecins risquent d'arrêter des traitements dont ils ont besoin, s'exposant ainsi à un risque accru de maladies cardiovasculaires.

Tant les patients que les scientifiques et médecins que nous représentons au sein de nos deux associations sont évidemment choqués par un tel reportage irresponsable. Nous souhaiterions que le public belge soit éclairé de manière objective sur les 7 points suivants :

1. S'il est vrai que le cholestérol est important pour les fonctions vitales, il faut comprendre que le taux moyen de cholestérol en Belgique comme dans les autres pays européens est très largement au-dessus de ce qui est "nécessaire" à la vie et que les réductions produites même par les médicaments les plus puissants ne compromettent en rien ces fonctions vitales. Une analogie très simple est le taux de sucre, un autre élément indispensable, mais qui, lorsqu'il est trop élevé, cause aussi une maladie, le diabète dont personne ne niera la gravité. Chez un nouveau-né qui respire la vie, le taux de cholestérol est de 60-70 mg/dL soit 4 fois plus bas que chez l'adulte. De nombreuses personnes présentent toute leur vie des taux très bas de cholestérol et sont en très bonne santé (entre autres, ils n'ont pas de maladies cardiovasculaires)

2. L'importance de prendre en charge les patients qui ont trop de cholestérol dans le sang est clairement établie par des données scientifiques nombreuses et cohérentes : une élévation du LDL-cholestérol sanguin (le "mauvais cholestérol") est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire ; de surcroît, une diminution de la cholestérolémie par le traitement diététique puis par des médicaments est associée à une diminution du risque cardiovasculaire. La nocivité du cholestérol pour les artères est clairement illustré dans la maladie appelée « hypercholestérolémie familiale » dont la compréhension a été couronnée par un prix Nobel de médecine en 1987 (Michael Brown et Joseph Goldstein). Cette maladie très fréquente (un belge sur 250, soit 25000 citoyens belges) est responsable de taux anormalement élevé (2 fois supérieur à la norme) de cholestérol dès le plus jeune âge. Sans traitement, des accidents cardiaques parfois mortels surviennent très précocement dès

la trentaine même en l'absence d'autres facteurs de risque (tel que tabac, hypertension artérielle, obésité, diabète, ...).

3. Les multiples recommandations rédigées dans divers pays et par des instances aussi bien médicales que publiques (INAMI et KCE en Belgique), en toute indépendance des sociétés pharmaceutiques et agroalimentaires, sont concordantes et préconisent que les patients à haut risque cardiovasculaire (antécédent de maladie cardiovasculaire, diabète, insuffisance rénale, hypercholestérolémie familiale ou accumulation de plusieurs facteurs de risque) doivent bénéficier d'un traitement par statine quand ils ont un taux de cholestérol trop élevé.

4. Les statines sont parmi les médicaments les mieux étudiés. Elles font l'objet de très nombreuses publications, par de multiples équipes scientifiques différentes, avec des méthodologies de grande qualité et sur de très importantes cohortes de patients. On peut conclure sans appel que les statines entraînent une augmentation de l'espérance et de la qualité de vie grâce à une réduction estimée à 20 % des accidents vasculaires chaque fois qu'elles réduisent le taux LDL (le mauvais) cholestérol de 40 mg/dl (selon des méta-analyses sur plus de 170,000 patients).

5. Soutenir les propos des personnes qui s'élèvent à l'encontre d'une théorie bien fondée sur la relation entre cholestérol et maladie cardiovasculaire risque de décourager les personnes qui ont un risque cardiovasculaire élevé à poursuivre un traitement susceptible d'améliorer leur qualité de vie. Au final, ceci risque d'hypothéquer leur espérance de vie. Prendre des médicaments au long cours est contraignant, et tous les efforts doivent être faits pour encourager les patients à poursuivre leur traitement, quand celui-ci est utile. Tout arrêt du traitement chez des patients qui ont déjà eu un accident cardiovasculaire peut s'accompagner d'une augmentation significative du risque de récurrence de l'accident cardiovasculaire comme l'a montré encore la récente analyse par l'équipe de Bordeaux.

6. Enfin, le cholestérol n'est pas le seul facteur de risque de maladie cardiovasculaire. Lutter contre les maladies cardiovasculaires nécessite une approche dite multifactorielle dirigée contre la sédentarité, le déséquilibre alimentaire, l'excès de poids, le tabagisme l'hypertension artérielle et le diabète. D'autres facteurs de risque tels que la précarité nécessiteront plus d'efforts encore. Si l'on pouvait seulement corriger les facteurs de risque facilement modifiables (parmi lesquels le taux de cholestérol sanguin), l'incidence des maladies cardiovasculaires diminuerait considérablement.

7. Nous avons trouvé malheureux de construire votre émission sur l'exemple d'Ansel Keys qui réalisa son étude en 1950, à une époque où les méthodologies d'études épidémiologiques n'étaient encore qu'à leurs balbutiements et donc sujettes à beaucoup de critiques (plus aucun scientifique ne mentionne cette étude actuellement comme argument pour soutenir la théorie du cholestérol). Les analogies présentées par les polémistes à qui vous donnez la parole sont totalement insensées et sans fondement scientifiques. Nous regrettons également que vous présentiez

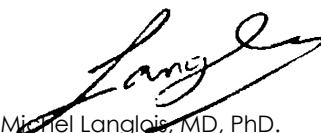
l'évolution des connaissances dans ce domaine comme une opération maffieuse truffée de non-dits, de truquages, de pression et de falsifications. De nombreux chercheurs dont certains récompensés de prix Nobel (Michael Brown, Joseph Goldstein) méritent plus de respect que cela. La société française de cardiologie qui vous a également adressé sa consternation a très bien résumé l'histoire des connaissances en matière de relation entre le cholestérol et les maladies cardiovasculaires.

Nous aimerions connaître la suite que vous comptez apporter à notre courrier

En attendant de vous lire, nous vous prions, Mesdames, de recevoir nos salutations distinguées.



Olivier Descamps, MD, PhD.
Président de l'Association Belge de
l'Hypercholestérolémie Familiale
(Belchol, ASBL)
Vice-Président de la Société Belge
d'Athérosclérose



Michel Langlois, MD, PhD.
President de la Société Belge
d'athérosclérose

Hypercholestérolémie familiale

O.S. Descamps (1)

Familial hypercholesterolemia

Familial hypercholesterolemia (FH) is one of the most common fatal genetic diseases, affecting over 25,000 Belgians. It is responsible for very high cholesterol levels (> 300mg/dL) from birth, along with an increased risk of early vascular, cardiac, and cerebral complications, such as myocardial infarction and stroke, from the age of 30 years onwards in men and 40 in women. Cardiovascular complications may, however, be prevented by means of early diagnosis and proper treatment, ideally started in childhood.

KEY WORDS

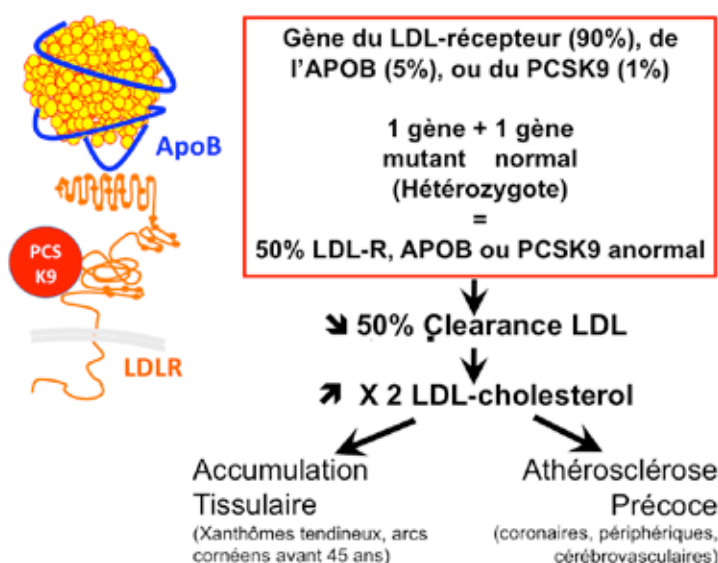
familial hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, cardiovascular prevention, lipoproteins, LDL cholesterol, genetics, atherosclerosis

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une des maladies génétiques mortelles les plus fréquentes, touchant plus de 25.000 Belges. Elle est responsable de taux sévèrement élevés de cholestérol (> 300mg/dl) depuis la naissance et d'un risque dramatiquement précoce de complications vasculaires, cardiaques ou cérébrales dès l'âge de 30 ans chez les hommes, et 40 ans chez les femmes. Avec un diagnostic précoce et un traitement adéquat, idéalement commencé dès l'enfance, il est possible toutefois d'éviter toute complication cardiovasculaire.

INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est causée par la présence d'un (seul) allèle muté (état hétérozygote) des gènes LDLR, codant le LDL récepteur, APOB codant l'apolipoprotéine B responsable de la liaison entre particules LDL et leur récepteur (1) ou PCSK9 codant pour la « Proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 » qui facilite la dégradation lysosomiale des récepteurs aux LDL (2) (Figure 1). Un seul allèle muté contribue à réduire de 50 % l'épuration hépatique des lipoprotéines LDL, produisant ainsi un taux de LDL-cholestérol (LDL-C) deux fois supérieur aux taux habituels depuis la naissance.

Figure 1 Physiopathologie de l'hypercholestérolémie familiale



Le cholestérol se dépose ainsi dans les parois artérielles conduisant à des complications cardiovasculaires précoces. Ils se déposent aussi typiquement dans d'autres tissus produisant l'apparition d'**arcs cornéens** (ressemblant aux gérontoxons mais à un âge plus précoce) et des **xanthomes tendineux** (nodosités sur les tendons des mains ou sur les tendons d'Achille) (Figure 2). Étant donné le caractère autosomal dominant de la transmission de la maladie, d'autres membres de la famille présentent un tableau semblable à celui du patient.

Il existe aussi une forme homozygote où les deux copies de gènes sont anormales. Le système de capture est alors quasiment aboli et le taux de cholestérol LDL s'élève parfois jusqu'à 10 fois les valeurs habituelles, au point de produire des problèmes cardiaques dès l'enfance. Cette situation est cependant bien plus rare (1/1000.000, moins de 10 cas connus en Belgique) et nous n'en parlerons pas ici pour nous concentrer sur la forme hétérozygote, plus fréquente.

La prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale a fait récemment l'objet de recommandations européennes pour la prise en charge chez l'enfant et l'adolescent (3) ainsi que l'adulte (4), suivant en cela la mise sur pied de réunions de *consensus* dans de nombreux pays, dont la Belgique (5).

Bien que l'HF et sa physiopathologie soient bien connues et bien que ses complications soient parables, elle reste une affection héréditaire encore largement sous-diagnostiquée et sous-traitée.

Cet article a pour but de sensibiliser le corps médical sur l'urgence de cette problématique et de développer des solutions pour la résoudre.

LES PROBLÈMES

L'hypercholestérolémie familiale (HF), bien que fréquente et sévère reste encore sous-diagnostiquée et sous-traitée.

2.1. FRÉQUENCE ... PLUS QU'ON NE CROIT

Des études plus récentes (4) suggèrent de plus en plus l'idée qu'elle est bien plus répandue qu'on ne le pensait : 1/200 à 1/400. Au minimum, donc l'HF (Tableau 1) touche plus de 25.000 Belges. Ce serait donc la maladie génétique mortelle la plus fréquente.

2.2. COMPLICATIONS ... DÉSASTREUSES ET PRÉMATURÉES

Ce taux de LDL-cholestérol très élevé (190-350 mg/dl) depuis la naissance (Tableau 1) produit des dépôts précoces et progressifs de cholestérol dans les parois artérielles et donc la survenue de **maladies cardiovasculaires** (MCV) entre 30 et 50 ans, même en l'absence de diabète, d'hypertension ou de tabagisme. **Avant l'ère des statines, 40 % de ces hommes et 15 % de ces femmes en souffraient avant l'âge de 50 ans.** Ceci donne une bonne idée du pronostic désastreux d'un patient qui ne serait pas traité à temps.

Figure 1 Physiopathologie de l'hypercholestérolémie familiale

Les xanthômes tendineux se retrouvent sur les tendons extenseurs mais sont surtout visibles aux tendons d'Achille et plus rarement sur la face externe des mains. Parfois seulement un épaississement du tendon d'Achille est perceptible à la palpation (comparez avec vos propres tendons). Les arcs cornéens sont pathognomoniques lorsqu'ils sont détectés avant l'âge de 45 ans. Ils sont souvent incomplets et nécessitent de lever la paupière pour être vus.



Tableau 1 Caractéristiques biologiques de l'hypercholestérolémie familiale

- Cause génétique : **mutation d'un allèle sur le gène du LDL récepteur ou de l'apolipoprotéine B ou du PCSK9.**
- Transmission : **Maladie autosomale dominante**: la maladie s'exprime à l'état hétérozygote et la transmission de parents à enfants est de 50%.
- Fréquence: 1 personne sur 400. Soit **25.000 Belges !**
- Taux de cholestérol élevé : généralement LDL > 190mg/dl chez l'adulte et > 130 mg/dl chez l'enfant. Pour rappel, les taux moyens « normaux » dans la population belge sont 130 mg/dl chez l'adulte et 90 mg/dL chez l'enfant (< 12 ans)

2.3. HF RESTE SOUS DIAGNOSTIQUÉE ET SOUS TRAITÉE EN BELGIQUE

Il est difficile d'estimer le nombre de patients réellement diagnostiqués pour une HF en Belgique. Sur base des données PHARMANET de l'INAMI (données 2014), environ 13,000 patients bénéficient du remboursement en catégorie A, supposé spécifique pour l'HF, ce qui correspondrait à presque 50% du nombre d'individus souffrant d'HF en Belgique. Vu la non spécificité des critères de remboursement en catégorie A, Il est probable que ces patients n'aient pas tous de réelle HF. Autre fait, lorsqu'on observe la distribution des âges des patients qui reçoivent les statines en catégorie A (Figure 3), on voit que la grande majorité des patients sont traités après l'âge de 50 ans, soit à un âge où les maladies cardio-vasculaires ont déjà largement eu le temps de s'installer.

LES SOLUTIONS

3.1. UN DIAGNOSTIC ... CLINIQUE ET FACILE

Une HF devrait être suspectée face à un taux élevé de LDL-C ou face à des antécédents personnels ou familiaux de maladie cardiovasculaire (avant 55 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes) (Tableau 2).

Chez l'adulte, il est possible de poser le diagnostic avec plus de certitude sur base des critères du *Dutch Lipid Clinic Network* (Tableau 3), qui prennent en compte les taux de LDL-C, les antécédents personnels et/ou antécédents familiaux et les signes cliniques pouvant être présents chez certains patients HF. Il suffit d'additionner le score de chaque catégorie pour établir le diagnostic. Ainsi, un patient coronarien de 55 ans chez qui est découvert

Figure 2 Données Pharmanet sur les remboursements en catégorie A des statines

La distribution en âge observée dans les données PHARMANET des patients recevant les statines en catégorie A est comparée à la distribution théorique des âges des individus porteurs d'une l'hypercholestérolémie familiale (calculée en extrapolant au nombre présumé de patients HF en Belgique, soit 25,000, la distribution d'âge de la population générale belge). On constate que la grande majorité des patients sont traités après l'âge de 50 ans, soit à un âge où les maladies cardio-vasculaires ont déjà largement eu le temps de s'installer.

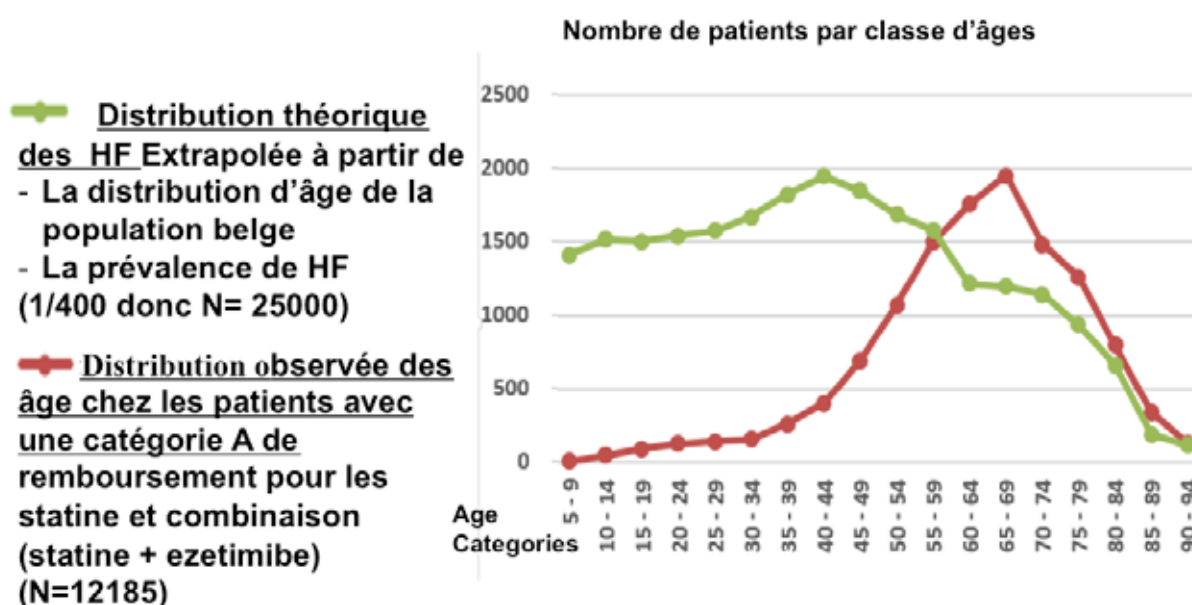


Tableau 2. Quand faut-il penser à l'hypercholestérolémie familiale ?

- **Cardiovasculaire** : maladie cardiovasculaire précoce dans la famille ou chez un patient (précoce = avant 55 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes).
- **Cholestérol élevé**, surtout si le taux de LDL-C est très élevé (>190 mg/dL chez un adulte ou > 130 mg/dL chez un enfant) chez le patient ou dans la famille d'un patient (qui ignore encore son taux de cholestérol).
- **C** comme cornéen et arc cornéen (surtout avant 45 ans) mais aussi xanthômes tendineux et éventuellement xanthélasmas (même si ceux-ci sont moins pathognomoniques).

Tableau 3. Critères diagnostiques cliniques d'une hypercholestérolémie familiale chez l'adulte selon le 'Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria for FH' (DLCN).

Le diagnostic est basé sur le nombre total de points obtenus: **"certain"** si > 8 points; **"probable"** si 6-8 points; **"possible"** si 3-5 points. Un **test génétique** est préconisé dès lors que le score > 5

CRITÈRES	POINTS
<u>ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX</u>	
Un membre du premier degré avec maladie cardiovasculaire précoce (H < 55 ans; F < 60 ans) ou un membre du premier degré avec C-LDL > 190mg/dl	1
Un membre du premier degré avec des xanthomes tendineux ou des arcs cornéens ou un enfant de moins de 18 ans avec LDL-C > 135mg/dl	2
<u>ANTÉCÉDENTS PERSONNELS</u>	
Patient avec maladie coronarienne précoce (H < 55 ans; F < 60 ans)	2
Patient avec maladie vasculaire cérébrale ou périphérique précoce	1
<u>EXAMEN CLINIQUE</u>	
Xanthomes tendineux	6
Arc cornéen avant 45 ans	4
<u>TAUX DE LDL-C (AVANT TOUT TRAITEMENT)</u>	
LDL-C ≥ 330mg/dl	8
LDL-C entre 250 et 329mg/dl	5
LDL-C entre 190 et 249mg/dl	3
LDL-C entre 150 et 189mg/dl	1
<u>TEST GÉNÉTIQUE</u>	
Mutation sur le gène LDL-R, APOB ou PCSK-9	8

H: homme ; F: femme.

Tableau 4. Comment diagnostiquer une hypercholestérolémie familiale chez l'enfant ?

- Taux de LDL-C >190 mg/dl chez un enfant
- Taux de LDL-C >160 mg/dl chez un enfant dont un proche parent a souffert d'une maladie cardiovasculaire prématurée
- Taux de LDL-C >130 mg/dL chez un enfant de parent ayant été clairement diagnostiqué pour une HF, la présence d'un

Dans tous les cas, un test génétique est conseillé pour assurer la certitude d'un diagnostic qui va imposer un traitement médicamenteux pour la vie.

un LDL-C à 330 mg/dl ou un patient de 42 ans sans antécédent chez qui est découvert un LDL-C de 250 mg/dl et un arc cornéen (Figure 2) ont certainement une HF. Les xanthomes tendineux (Figure 2) sont parfois plus sensiblement détectés par échographie (épaisseur antéropostérieure de plus de 5,8 mm du tendon d'Achille) (6).

Chez l'enfant, les critères qui permettent d'établir un diagnostic formel sont présentés au tableau 4. Chez un enfant d'un parent avec une HF, simplement un taux de LDL-C > 130 mg/dl indique une forte probabilité d'HF (95 %) (Tableau 4). Dans ce cas, un test génétique est conseillé pour assurer la certitude d'un diagnostic qui va imposer un traitement médicamenteux pour la vie.

La démonstration d'une mutation fonctionnelle sur le gène du LDLR, APOB ou PCSK9 prouve de manière univoque l'existence d'une HF. *A contrario*, un test génétique négatif n'exclut pas une HF, car sa sensibilité est d'environ 80 %. Les prélèvements pour une analyse génétique se font sur un tube de sang classiquement réservé pour l'« hémato » (10 ml, tube 'EDTA', bouchon violet)

3.2. HF, UN DIAGNOSTIC FAMILIAL

En tant que maladie génétique dominante s'exprimant à l'état hétérozygote, le diagnostic d'HF (par test génétique positif ou simplement par critères cliniques) chez un patient doit motiver un dépistage familial extensif : la moitié de sa fratrie ou de sa descendance directe risque d'avoir le même problème (25 % chez les parents du 2^{ème} degré, tels que cousins ...). Y inclure les enfants est essentiel. **Diagnostiquer l'HF dès l'enfance est important : plus le diagnostic est précoce, plus l'adhésion à ces règles thérapeutiques sera facile à obtenir des enfants et plus le pronostic vital sera proche de tout autre individu.**

3.3. TRAITER PRÉCOCEMENT

Le pronostic cardiovasculaire d'une personne avec une HF peut être amélioré et pourrait atteindre celui de toute autre personne si le taux de LDL-C est ramené au niveau des valeurs habituelles dès le plus jeune âge. L'explication est simple comme décrite à la Figure 4. Même si un bon équilibre diététique est impératif, normaliser les taux de LDL-C nécessitera la prise de médicament.

Aucune étude randomisée contrôlée avec placebo n'a été effectuée, pour des raisons évidentes. Toutefois des études d'observation ont bien confirmé le bénéfice d'un traitement hypolipémiant chez les adultes (7) mais aussi chez les enfants (3).

3.3.1 Après 2 ans et avant 8 ans

Il est idéal de commencer un régime hypocholestérolémiant dès l'âge de 2 - 4 ans. Pas avant pour laisser le temps du développement cérébral qui nécessite un apport en graisses variées.

3.3.2 Chez l'enfant de plus de 8 ans

L'objectif sera de ramener le taux de LDL-C à des valeurs plus acceptables tout en le familiarisant avec la prise quotidienne d'un médicament (Tableau 5). Conduire un traitement médicamenteux aussi jeune (avant l'adolescence) facilitera l'adhésion thérapeutique future. Des exceptions tels que des taux très élevés de LDL-C (> 300 mg/dL chez des enfants hétérozygotes sévères ou chez enfants homozygotes), peuvent justifier la prescription avant 8 ans. **La cible visée est un LDL-C en dessous de 130 mg/dL**, ce que l'on obtiendra facilement à faible dose de statine mais que l'on choisira puissante (telle qu'atorvastatine 10 ou rosuvastatine 10) car ce seront celles-ci qu'il continuera de prendre à plus forte dose une fois adulte.

3.3.3 À l'âge adulte

Les cibles recommandées (Tableau 5) seront celles de la prévention de patients "à risque élevé" : **la cible visée est un LDL-C en dessous de 100 mg/dl**. Ceci nécessitera la prescription d'une statine puissante à bonne dose (associée à une réduction de plus de 50% du LDL-C) telle que atorvastatine 20 – 80 mg ou rosuvastatine 10-40 mg souvent combinée à l'ézétimibe. En cas de complications cardiovasculaires, diabète ou insuffisance rénale, **le taux de LDL-C devra être abaissé en-dessous de 70mg/dl** (8, 9) (Tableau 5). Toutefois, étant donné le taux de départ très élevé du LDL-C, de telles cibles (70 ou même 100 mg/dL) peuvent être difficiles à atteindre. C'est la raison pour laquelle on se réjouit de l'arrivée de traitements adjuvants

Figure 4. Relation entre accumulation de cholestérol pariétale artérielle et le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire

L'exposition à un certain taux sanguin de cholestérol a un effet cumulatif (qualifié de « cholestérol année »). Cette accumulation qui se concrétise au niveau des artères par l'épaississement progressif des parois et l'émergence de plaques d'athéromes peut résulter, lorsqu'elle atteint un certain degré (niveau critique qui dépend aussi des autres facteurs de risque), à la survenue d'un événement cardiovasculaire (par rupture de plaque avec embolisation ou thrombose sur le site de rupture). Pour un individu avec un taux de cholestérol LDL bas (< 115 mg/dl), ce niveau critique est atteint à 75 ans. Pour un individu dont le taux de cholestérol est très élevé (par exemple 230mg/dl comme une HF), ce niveau critique est atteint beaucoup plus jeune. Du fait d'une accumulation plus précoce, un traitement commencé seulement à 45 ans ne prolongera la vie que de quelques années ; Commencé à l'âge de 10 ans, il y a un espoir que l'espérance de vie soit identique à tout autre individu.

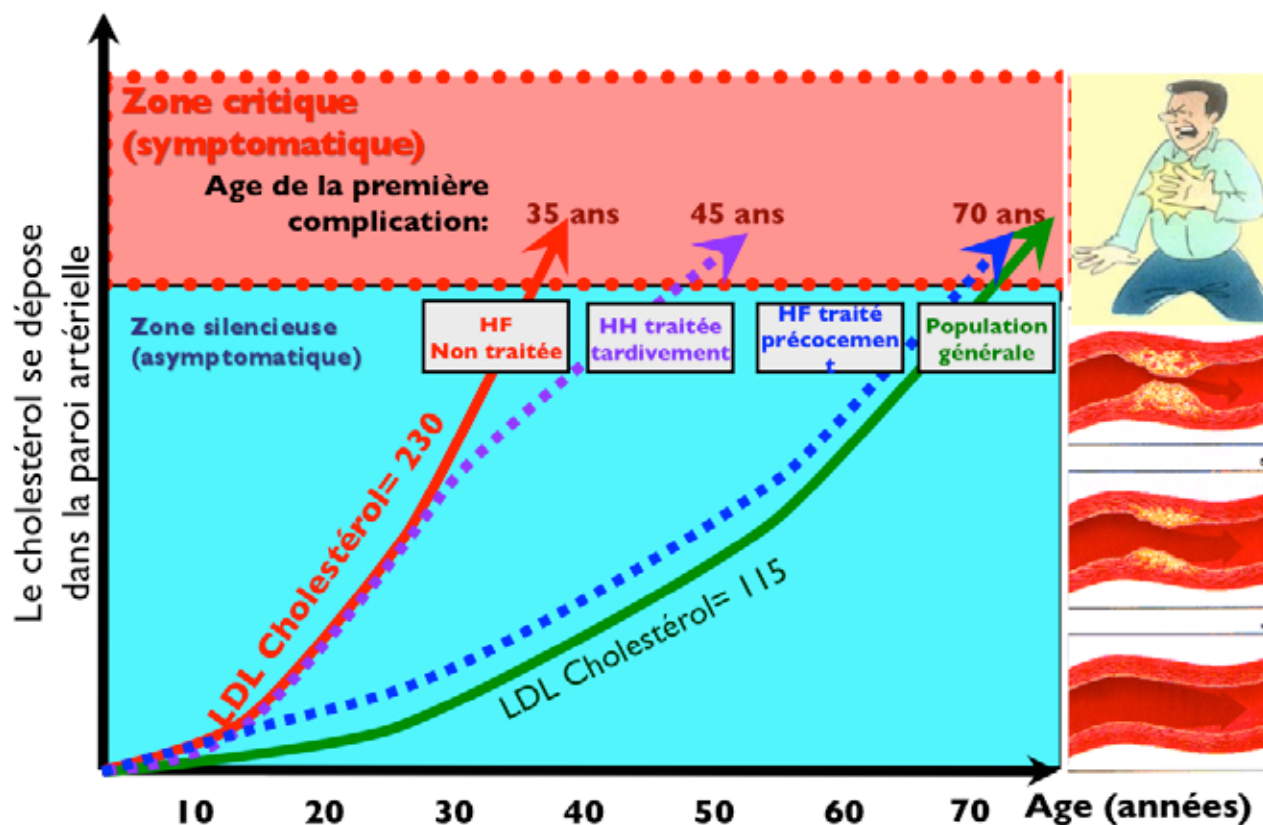


Tableau 5 Traitement de l'hypercholestérolémie familiale

- **Chez l'enfant < 8 ans**
Régime hypocholestérolémiant dès 4 ans
- **Chez l'enfant > 8 ans**
Commencer statine puissante à petite dose (cible LDL-C < 130 mg/dL)
- **Chez l'adulte**
LDL-C < 100mg/dl si **pas de problème cardiovasculaire** (statine ± ézétimibe ± * ± anticorps monoclonaux anti-PCSK9)
LDL-C < 70mg/dl si **antécédents cardiaques, diabète, insuffisance rénale** (statine ± ézétimibe ± * ± anticorps monoclonaux anti-PCSK9)

* d'autres thérapies supplémentaires qui peuvent être tentées (mais effet modéré): chélateurs des acides biliaires (Questran®, Colestid®) et fibrates

tels que les anticorps anti-PCSK9 (10). L'alirocumab (Praluent®) et l'évolocumab (Repatha®), en association avec une statine et l'ézétimibe permettent chez les patients HF d'atteindre moins de 100 ou même moins 70 mg/dL chez une grande majorité de patients. L'alirocumab (PRALUENT®) est remboursé depuis septembre 2016 (Fiche pratique) chez des patients HF confirmé sur base d'un score DLCN > 8 en présence de taux trop élevés de LDL-C (>130 mg/dL ou même >100 mg/dL en cas d'antécédent de syndrome coronarien aigu).

3.4. www.belchol.be

Une association de patients pour l'hypercholestérolémie familiale s'est nouvellement formée : elle a pour but de sensibiliser le corps médical sur l'urgence de cette problématique. Elle a également pour objectif d'harmoniser le dépistage et le suivi des familles ainsi que de faciliter le remboursement des tests et des traitements. Belchol a déjà entrepris des actions au niveau du parlement européen (septembre 2015) et du parlement belge (novembre 2015). Sur le site (Figure 5, www.belchol.be, mais aussi sur Facebook et Twitter), le patient pourra trouver des informations sur cette maladie qui l'aideront, entre autre, à sensibiliser les membres de sa famille.

3.5. Un remboursement spécial à adapter

Les traitements chez ces patients bénéficient d'un remboursement spécial en catégorie A comme certaines spécialités destinées au traitement du diabète ou du cancer. Ces critères de remboursement viennent d'être modifié en octobre 2016. En effet les anciens ne permettaient malheureusement pas le remboursement chez tous les patients avec une HF, particulièrement les enfants. Ces nouvelles conditions de remboursement apportent un progrès indéniable dans le remboursement du traitement

des enfants souffrant d'hypercholestérolémie familiale. Elles permettent aussi de mieux définir la population des patients avec une hypercholestérolémie familiale traités en Belgique, tout en permettant la poursuite et l'initiation de traitement de patients à haut risque parce que porteur d'une autre dyslipidémie génétique que l'HF (Fiche pratique).

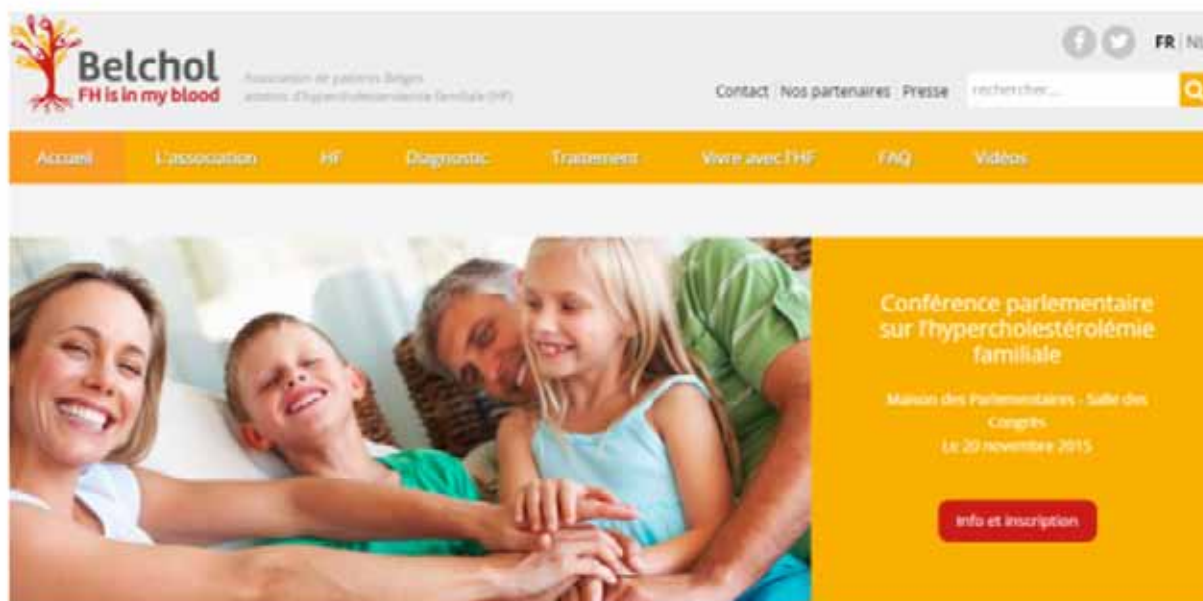
3.6. Des alertes aussi

Belchol, le *Belgian Atherosclerosis Society/Belgian Lipid Club*, la *Belgian Society of Chemistry*, et l'Institut Scientifique de Santé Publique ont récemment recommandé à tous les laboratoires d'attirer l'attention des praticiens par une alerte sur la possibilité d'une hypercholestérolémie familiale dès qu'un taux de LDL-C est anormalement élevé. Cette alerte encouragera le médecin à initier un dépistage de l'HF.

3.7. Projet de dépistage en cascade

Plusieurs expériences sont en cours (« Projet Koala-Lou » dans la région autour de La Louvière et « projet Bel-Cascade » en Wallonie et en Flandre) pour examiner la faisabilité de programmes de « dépistage en cascade ». L'appellation « cascade » fait référence au fait que, à partir d'une personne chez qui le diagnostic a déjà été confirmé, on peut en retrouver de nombreuses autres susceptibles de présenter la même maladie. Concrètement, le patient connu pour avoir une hypercholestérolémie familiale est informé de cette démarche. Si le patient consent, il rencontre une infirmière qui réalise avec lui l'arbre généalogique de sa famille. Par la suite, elle contacte les autres membres de la famille. Dès qu'une personne entre dans le programme, le médecin généraliste en est informé, afin d'assurer une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique. Celui-ci peut aussi disposer de soutien via des conseils spécialisés.

Figure 5. Page web de l'Association Belge de patient pour l'hypercholestérolémie Familiale



CONCLUSIONS

L'hypercholestérolémie familiale (HF) fait partie de ces paradoxes de la médecine où une maladie continue de produire des complications dévastatrices, alors qu'elle est traitable, parce qu'elle reste sous-diagnostiquée. Elle n'est pas un simple désordre du cholestérol ou une entité génétique exotique, c'est avant tout un désastre familial où des membres de ces familles continuent de souffrir

de maladies cardio-vasculaires, voire décèdent parfois très jeunes, dès l'âge de 30 ans. Et cela de génération en génération, jusqu'à ce que le médecin de famille pense au facteur génétique et donc à l'hypercholestérolémie familiale.

La participation de tous (association de patients, sociétés scientifiques, médecins spécialistes et généralistes, pharmaciens, INAMI, mutuelles) sera nécessaire pour relever le défi de soigner tous les patients souffrant de cette maladie en Belgique.

RÉFÉRENCES

- 1 Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: *Scriver CR, Sly WS, Childs B, et al, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc 2001.
- 2 Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Jasmin SB, Stifani S, Basak A, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:928-933.
- 3 Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al.; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36(36):2425-37.
- 4 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al ; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478-90a.
- 5 Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis* 2011;218(2):272-80.
- 6 Descamps OS, Hondekjær JC, Van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001; 157 : 514-518.
- 7 Versmissen JI, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.
- 8 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.
- 9 Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège* 2012; 67: 118-127.
- 10 Descamps OS. Les inhibiteurs du PCSK9 : une nouvelle classe d'hypolipémiants. *Louvain Med* 2016 ; 135 (5) : 291-297.

AFFILIATIONS

- 1 Président de Belchol (Association Belge de Patients pour l'Hypercholestérolémie Familiale www.belchol.be)
Vice-président de la Société Belge d'Athérosclérose

CORRESPONDANCE

Dr. OLIVIER S DESCAMPS

Centres Hospitaliers Jolimont - Département de Médecine Interne

7100 Haine Saint-Paul - Tel 064/23 31 67

Cliniques universitaires Saint-Luc - Service de cardiologie

B-1200 Bruxelles. Tel 02/764 2812

olivierdescamps@hotmail.com

[illegible]

Conditions de remboursement des hypolipémiants en catégorie Af chez des patients (adultes ou enfants) avec une HF

Dans tous les cas, il faut avoir exclu une cause secondaire (hypothyroïdie, maladie hépatique, autre) et tenir les éléments de preuve à la disposition du médecin-conseil.

Certaines demandes (2, 3, 4 pour STATINE et PRALUENT) ne peuvent être faites que par un médecin spécialiste (médecine interne, cardiologie; mais aussi, pour 4, pédiatrie) tandis qu'un avis préalable d'un spécialiste documenté dans le dossier est requis pour les bithérapies (addition d'EZETROL, ou prescription d'ATOZET ou d'INEGY).

STATINE OU EZETROL (ÉZÉTIMIBE)

1. Hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH) avérée chez un adulte

- Un Score > 8 points au "Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria" pour le diagnostic de HeFH

2. Hypercholestérolémie familiale homozygote (HoFH)

- ☐ soit un typage génétique positif SANS antécédent cardiovasculaire prématuré
☐ soit LDL-C non-traité >500 mg/dL OU LDL-C traité >300 mg/dL

3. Dyslipidémie de type génétique autre que celles décrites en 1 et 2.

- Cholestérol total >300 mg/dl avec/sans hypertriglycémie (2 mesures malgré régime)
ET - Antécédents cardiovasculaires prématurés (Homme < 55 ans, Femme < 60 ans)

4. Hypercholestérolémie familiale avérée chez un patient âgé de moins de 18 ans

- ☐ soit LDL-C ≥ 190 mg/dl (2 mesures successives après 3 mois d'un régime adéquat)
☐ soit LDL-C ≥ 160 mg/dl (idem ci-dessus) ET une des conditions suivantes :
o Antécédents familiaux coronariens prématurés (hommes <55 ans, femmes <60 ans)
o Cholestérolémie élevée chez un parent au premier degré (père, mère, fratrie)
☐ soit LDL-C ≥ 135 mg/dl (idem ci-dessus) ET une des conditions suivantes :
o Un parent au premier degré (père, mère, fratrie) avec diagnostic génétique d'HF
o Diagnostic génétique d'une HF

Cette hypercholestérolémie familiale est de type ☐ hétérozygote ☐ homozygote ☐ non déterminée

ATOZET® (ATORVASTATINE + ÉZÉTIMIBE 10 MG)

Pour l'INEGY (simvastatine + ézetimibe 10 mg), les taux de LDL-C sont différents : > 115 mg/dl et > 100 mg/dl en cas d'antécédent de syndrome coronarien aigu ou de diabète.

1. Traitement après monothérapie:

- le patient a reçu le remboursement d'une statine en catégorie A pour une HF
ET - LDL-C trop élevé malgré cette statine (dose la plus efficace et la mieux tolérée)

- ☐ soit LDL-C > 100 mg/dl SANS antécédent cardiovasculaire prématuré
☐ soit LDL-C > 70 mg/dl AVEC antécédent cardiovasculaire prématuré (H < 55 ans; F < 60 ans)

2. Traitement après bi-thérapie:

- le patient a un remboursement d'ézetimibe (association fixe ou non avec statine) en catégorie A pour HF

ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-PCSK9 (PRALUENT®)

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH). (pas les homozygotes)

- Score > 8 points au "Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria" pour le diagnostic d'HeFH
ET - LDL-C trop élevé malgré de l'ézetimibe en association avec une statine à dose maximale tolérée ou de l'ézetimibe seul (en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines)

- ☐ soit LDL-C ≥ 100 mg/dl AVEC antécédent de Syndrome Coronarien Aigu
☐ soit LDL-C ≥ 130 mg/dl SANS antécédent de Syndrome Coronarien Aigu

Objectifs glycémiques en prévention cardiovasculaire

Michel P. Hermans

Glycemic targets in primary cardiovascular prevention

Regardless of the diabetes type, glucose control aims to prevent microvascular complications. Besides acute metabolic decompensation settings, appreciation of this control is mainly based on determining past and current HbA_{1c} levels while documenting the occurrence of hypoglycemia episodes. Recently, the Social Security has made available to Type 1 diabetes patients the continuous measurement of interstitial glucose by means of subcutaneous sensors. On account of this therapeutic advance, we have now to consider new statistics and glycemic targets based on ambulatory glucose profiles generated in this way, including the concept of time spent within the target area.

KEY WORDS

Glycemia; diabetes; HbA_{1c}; interstitial glucose

Quel que soit le type de diabète, le but du contrôle glycémique est de prévenir les complications microvasculaires. En-dehors de situations aiguës de décompensation métabolique, l'appréciation de ce contrôle est essentiellement basée sur la détermination du taux actuel et antérieur de l'HbA_{1c} et la documentation de la survenue d'hypoglycémies. Récemment, la Sécurité Sociale a mis à disposition des patients diabétiques de type 1 la mesure continue du glucose interstitiel par capteur sous-cutané. Cette avancée thérapeutique amène à devoir considérer de nouvelles statistiques et objectifs glycémiques, basés sur ces profils glycémiques ambulatoires, dont notamment le concept de temps passé dans la zone-cible.

Le but du contrôle glycémique du diabète est de prévenir la survenue (prévention primaire) ou de ralentir la progression des complications **microvasculaires**. L'hyperglycémie chronique satisfait à tous les critères d'Austin Bradford Hill définissant un facteur de risque vasculaire pour les microvaisseaux rétinien, glomérulaires et nerveux. L'appréciation du contrôle glycémique global d'un individu (pré)diabétique inclut les valeurs contemporaines et séculaires d'HbA_{1c}; la survenue d'hypoglycémies; la durée passée dans la zone-cible du glucose; les antécédents éventuels d'acido-cétose; les antécédents éventuels d'hypoglycémies sévères; la présence ou le risque de survenue de complications micro- et/ou macrovasculaires; les comorbidités cardiométaboliques associées (obésité; composantes du syndrome métabolique; troubles du comportement alimentaire); les problèmes psychologiques comorbides; et les interférences socioprofessionnelles liées à l'affection.

La mesure de l'HbA_{1c} comme biomarqueur de l'exposition glycémique totale récente s'est imposée sur d'autres mesures, telles la fructosamine ou la mesure des *advanced glycation end-products* (AGEs) circulants ou tissulaires. La mesure, bien standardisée du taux d'HbA_{1c} est donc devenue incontournable dans le suivi des patients diabétiques. Ce taux (valeur normale 4.0-6.0% [20-42 mmol/mol]) représente le biomarqueur d'hyperglycémie chronique le mieux validé (études DCCT (DT1) et UKPDS (DT2)) dans la prédiction de survenue ou de progression des complications microvasculaires à long terme, et la valeur intégrée de ce biomarqueur de glycation est une mesure ancillaire des processus impliqués dans la genèse des complications microangiopathiques.

On dose l'HbA_{1c} dans les situations suivantes : mesure-étalon du risque de complications microangiopathiques incidentes; mesure-étalon de jugement du degré de contrôle métabolique; mesure-étalon de décision dans les algorithmes thérapeutiques (et en Belgique de remboursement de certains traitements); variable d'évaluation pharmaco-économique ; paramètre de dépistage et de suivi épidémiologique; critère d'évaluation pour l'approbation de nouveaux agents pharmacologiques ou de dispositifs non-médicamenteux de prise en charge du diabète; et biomarqueur diagnostique de la présence d'un (pré)diabète.

Les valeurs-cibles d'HbA_{1c} à viser chez les patients diabétiques (hors diabète gravidique) sont habituellement de **6.5-6.9%**, avec des cibles légèrement plus basses (**6.0-6.5%**) pour les patients ayant une bonne autonomie thérapeutique ; une espérance de vie élevée au diagnostic de diabète ; une situation socio-éducative favorable ; un taux faible de co-morbidités vasculaires ou autres liées au diabète ; et/ou une bonne perception des hypoglycémies. Inversement, une cible d'HbA_{1c} légèrement plus élevée (**7.0-7.5%**) sera recherchée chez les patients à autonomie thérapeutique faible ; avec espérance de vie réduite au diagnostic de diabète ; en situation socio-éducative défavorable ; ayant une prévalence élevée de co-morbidités vasculaires ou autres liées au diabète ; et/ou une mauvaise perception des hypoglycémies.

Les désavantages liés à l'utilisation du taux d'HbA_{1c} dans l'évaluation de l'exposition au glucose sont: le fait qu'il représente l'intégration "lissée" de l'exposition au glucose sanguin d'une période relativement longues (semaines à mois); les interférences possibles; de par sa nature de biomarqueur de l'aire sous la courbe glycémique des derniers mois/semaines, l'HbA_{1c} ne fournit qu'une appréciation indirecte de la présence d'hypoglycémies, et aucune mesure de la variabilité ou de l'instabilité glycémique; et elle ne fournit aucune traçabilité temporelle des événements hypo- ou hyperglycémiques récents. L'évaluation clinique de la qualité du contrôle glycémique essentiellement basée sur l'HbA_{1c} et/ou la valeur glucométrique moyenne est néanmoins de plus en plus considérée comme insuffisante, voire obsolète. On a proposé d'ajouter à ces mesures celle de la durée passée dans la zone-cible du glucose capillaire ou interstitiel.

Chez des sujets avec homéostasie glucidique normale, la réalisation de profils glucométriques ambulatoires et plus récemment l'utilisation du CGM (*continuous glucose measurement*) ont illustré la remarquable stabilité du glucose au cours du nycthémère. Depuis juillet 2016, le suivi des glycémies dans le diabète à l'aide de CGM du glucose interstitiel est accessible, et remboursé intégralement ou partiellement en Belgique, chez des DT1 et DT2 insulino-traités par injections multiples d'insuline. Cette disponibilité de la mesure ambulatoire du glucose par capteurs sous-cutanés était précédemment circonscrite à certains patients porteurs de pompe à insuline. Elle nécessite *de facto* un apprentissage pour les patients et les équipes médicales et paramédicales à l'interprétation des résultats de l'*ambulatory glucose profile* (AGP), obtenu soit

à partir de glucométries capillaires (SMBG: *self monitoring of (capillary) blood glucose*) à haute fréquence (>7/jour) et/ou sur la base d'un CGM continu ou épisodique, à partir du liquide interstitiel sous-cutané. Une remarque préliminaire concerne le fait que lors d'un CGM à partir de liquide interstitiel, il existe une latence de la mesure continue du glucose interstitiel par rapport à la glycémie reste une limitation. Cette latence représente la détection retardée des changements de glycémie au niveau du capteur de glucose interstitiel. Ceci peut engendrer des effets indésirables sur la mesure du glucose, notamment des distorsions de la hauteur et de la forme des pics de glucose ; des interprétations erronées de retards à l'élévation et à la descente des valeurs du glucose ; et un lissage du signal glucosé original.

Des experts ont proposé d'harmoniser les rapports statistiques et graphiques des données de patients recourant à des dispositifs de CGM provenant de différents fabricants, de manière à fournir un rapport succinct (idéalement 1 page) destiné à optimiser la prise de décision thérapeutique en matière d'hyperglycémie. Les statistiques générées par l'AGP comportent 12 variables-clés: (i) l'*exposition glycémique*, inférée à partir de la glycémie moyenne et de l'eHbA_{1c} (*estimated HbA_{1c}* ; obtenue par dérivation de l'équation de l'eAG (*estimated average glucose*) fournie par l'étude ADAG); (ii) la *variabilité glycémique*, inférée à partir de l'écart-type (SD; *standard deviation*) des glucométries et/ou de l'étendue interquartile des glucométries (IQ range); (iii) les proportions respectives de *valeurs hypoglycémiques basses* (<70 mg/dL); *très basses* (<60 mg/dL); et *dangereusement basses* (<50 mg/dL); (iv) la *proportion de mesures dans la cible* (habituellement de 70-180 mg/dL) ; (v) la *proportion de valeurs glycémiques hautes* (>180 mg/dL); *très hautes* (>240-250 mg/dL) et *dangereusement hautes* (>300-400 mg/dL); et (vi) la *suffisance des données* (nombre de tests/jour).

Les avantages liés à l'utilisation de la **durée passée dans la zone-cible du glucose** comme marqueur additionnel à l'HbA_{1c} du contrôle métabolique sont nombreux. La durée dans la zone-cible intègre les épisodes hyper- et hypoglycémiques ; elle fournit une appréciation tant des risques métaboliques à court terme (essentiellement du fait des hypoglycémies) et à long terme (essentiellement dû à l'hyperglycémie); elle fournit un objectif à la fois physiologique et pragmatique pour améliorer le contrôle glycémique; et elle représente une excellente manière d'apprécier la "santé glycémique" d'un patient. Les désavantages liés à l'utilisation de la durée passée dans la zone-cible du glucose comme marqueur du contrôle métabolique sont l'absence de consensus sur la délimitation de cette zone (70-105 mg/dL; 70-180 mg/dL); l'absence de consensus sur la quantification de cette durée optimale et des durées respectives dans la zone prandiale et/ou post-prandiale; et le fait que l'accès à ce marqueur dépende dans une large mesure de l'accès au CGM et/ou à des glucométries capillaires pratiquées à haute fréquence. Un contrôle glycémique idéal vise à la fois à optimiser le taux d'HbA_{1c}, essentiellement en accroissant le **temps passé dans la zone-cible**, tout en minimisant le risque

d'**hypoglycémie** (en *réduisant la variabilité glycémique* et le *temps passé en hypoglycémie*). L'évaluation clinique des interventions destinées à améliorer la glycémie devra intégrer, pour la comparaison de différents traitements, à la fois le risque d'hypoglycémie vs. le taux d'HbA_{1c}, le risque d'hypoglycémie vs. la moyenne glycémique, la proportion de valeurs glycémiques hautes vs. celle des valeurs basses, etc. De même que pour l'HbA_{1c}, la zone-cible pour la glycémie et/ou le glucose interstitiel (et l'objectif choisi pour la durée passée dans celle-ci) doivent bien évidemment être déterminées de manière individuelle. Les *valeurs normales de référence* (dérivées des moyennes [étendue ou « range », soit ± 2 SD] d'une population contrôle) pour l'**exposition glycémique d'un sujet sain** sont :

- **91** [88-116] mg/dL pour l'exposition glycémique globale moyenne ;
- **4.8%** pour l'eHbA_{1c} (objectif **<6%**) ;
- **15** [10-26] mg/dL pour la variabilité glycémique (soit la SD) ;
- **17** [13-29] mg/dL pour l'IQ range des glycémies nycthémales ;
- **94.8%** pour la proportion de glucométries dans la cible de 70-180 mg/dL (objectif **>90%**) ;
- **5.2%** pour la proportion de valeurs hypoglycémiques basses (**<70** mg/dL; objectif **<4%**), avec une durée journalière cumulée passée **<70** mg/dL de **1.2 h**/jour, et un nombre moyen d'épisode(s) (*l'épisode étant défini comme >10 minutes de mesures consécutives dans une zone extrême*) journalier(s) **<70** mg/dL de **1.4** ;
- **2.1%** pour la proportion de valeurs hypoglycémiques très basses (**<60** mg/dL; objectif **0%**), avec une durée journalière cumulée moyenne passée **<60** mg/dL de **0.5 h**/jour, et un nombre moyen d'épisode(s) journalier(s) **<60** mg/dL de **0.8** ;
- **0.4%** pour la proportion de valeurs hypoglycémiques dangereusement basses (**<50** mg/dL; objectif **0%**), avec une durée journalière cumulée moyenne passée **<50** mg/dL de **0.1h**/jour, et un nombre moyen d'épisode(s) journalier(s) **<50** mg/dL de **0.1** ;
- **0%** pour la proportion de valeurs hyperglycémiques élevées (**>180** mg/dL; objectif **<6%**), avec une durée journalière cumulée moyenne passée **>180** mg/dL de **0h**/jour, et un nombre moyen d'épisode(s) journalier(s) **>180** mg/dL de **0** ;

- **0%** pour la proportion de valeurs hyperglycémiques très élevées (**>250** mg/dL; objectif **0%**), avec une durée journalière cumulée moyenne passée **>250** mg/dL de **0h**/jour, et un nombre moyen d'épisode(s) journalier(s) **>250** mg/dL de **0** ;
- **0%** pour la proportion de valeurs hyperglycémiques dangereusement élevées (**>400** mg/dL; objectif **0%**), avec une durée journalière cumulée moyenne passée **>400** mg/dL de **0h**/jour, et un nombre moyen d'épisode(s) journalier(s) **>400** mg/dL de **0**.

Chez des patients non-diabétiques en situation critique de soins intensifs, il existe une association entre le fait d'être situé **>80%** du nycthémère en euglycémie (définie comme 70-140 mg/dL) et la survie. Il n'est toutefois pas établi qu'une intervention de normalisation de la glycémie chez ces patients soit cliniquement bénéfique. Dans l'analyse initiale de la DCCT, la variabilité glycémique (comme marqueur d'instabilité glycémique) n'était pas prédictive de survenue de microangiopathies pour le DT1, alors que la moyenne des glycémies quotidiennes et l'hyperglycémie pré- et post-prandiale étaient prédictives de maladie cardiovasculaire incidente. Dans le DT2, la variabilité de la glycémie à jeun était prédictive de mortalité CV au long cours (*Verona Diabetes Study*), les patients avec variabilité de 8.5% ayant une survie nettement plus favorable à 10 ans que les patients avec des variabilités de 15% et de 28%. La valeur prédictive néfaste de la variabilité de la glycémie à jeun a été également observée pour le DT2 dans la *Taichung Diabetes Study*, influençant la mortalité de toutes causes et de cause spécifique. Dans l'étude ADVANCE, la variabilité glycémique était associée au risque incident de complications micro- et macrovasculaires, tandis que la variabilité inter-visites des mesures d'HbA_{1c} était associée aux événements macrovasculaires. Dans l'étude *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), un taux abaissé en 1,5-anhydroglucitol était associé à la mortalité et au risque CV en cas de DT2, même après ajustement pour la glycémie à jeun et l'HbA_{1c}. En ce qui concerne le risque CV associé aux excursions post-prandiales, les essais cliniques ciblant cette composante de la variabilité glycémique ont produit des résultats non-consensuels (études STOP-NIDDM ; HEART2D ; NAVIGATOR).

RÉFÉRENCES

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S39-45.
2. Benhamou PY, Catargi B, Delenne B, Guerci B, Hanaire H, Jeandidier N, et al. Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE. *Diabetes Metab* 2012;38(Suppl 4):S67-83.
3. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7:562-78.
4. Bergenstal RM, Gavin JR 3rd; Global Consensus Conference on Glucose Monitoring Panel. The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: report of a global consensus conference. *Am J Med* 2005;118(Suppl 9A):1S-6S.
5. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, et al. Associations between features of glucose exposure and A1C: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetes* 2010;59:1585-90.
6. Braga F, Dolci A, Mosca A, Panteghini M. Biological variability of glycated hemoglobin. *Clin Chim Acta* 2010;411:1606-10.
7. Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, Bosi E, Paolisso G, Ceriello A. Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;102:86-95.
8. Hermans MP. Analyse et interprétation des glucométries nyctémérales chez le diabétique. *Louvain Med* 2010; 129: S36-S37.
9. Hermans MP. Diabetic macro- and microvascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007;4(Suppl 2):7-11.
10. Hermans MP. Les marqueurs de l'équilibre glycémique : quel rapport coût-bénéfices. *Louvain Med* 2016;135:122-5.
11. Hinzmann R, Schlaeger C, Tran CT. What do we need beyond hemoglobin A1c to get the complete picture of glycemia in people with diabetes? *Int J Med Sci* 2012;9:665-81.
12. Klonoff DC, Bergenstal R, Blonde L, Boren SA, Church TS, Gaffaney J, et al. Consensus report of the coalition for clinical research-self-monitoring of blood glucose. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:1030-53.
13. Kuenen JC, Borg R, Kuik DJ, Zheng H, Schoenfeld D, Diamant M, et al. Does glucose variability influence the relationship between mean plasma glucose and HbA1c levels in type 1 and type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 2011;34:1843-7.
14. Monnier L, Colette C. Postprandial and basal hyperglycaemia in type 2 diabetes: Contributions to overall glucose exposure and diabetic complications. *Diabetes Metab* 2015;41(6 Suppl 1):6S9-6S15.
15. Monnier L, Wojtusciszyn A, Colette C, Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:813-8.
16. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-8.
17. Rodbard D. Optimizing display, analysis, interpretation and utility of self-monitoring of blood glucose (SMBG) data for management of patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2007;1:62-71.
18. Satish K. Garg, Irl B. Hirsch. Self-Monitoring of Blood Glucose. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2016;18(S1):S-3-S-9.
19. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970;19:644-55.
20. Battelino T, Bode BW. Continuous Glucose Monitoring in 2015. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2016;18(S1): S-10-S-21.

CORRESPONDANCE

Pr. MICHEL P. HERMANS

MD PhD DipNatSci DipEarthSci DipGeogEnv PGCert (Soc Sci)
Cliniques universitaires St-Luc
Service d'Endocrinologie & Nutrition
B-1200 Bruxelles

Atteindre les objectifs glycémiques en prévention cardiovasculaire

Michel P. Hermans

Achieving glycaemic targets in primary cardiovascular prevention

For any diabetes type, glucose control aims to prevent microvascular complications. The speed of the β -cells' functional decline will guide the progressive or rapid initiation of lifestyle changes, supplemented by oral monotherapy, combination therapy, triple therapy (oral or injectable), and eventually basal or basal-prandial insulin administration. All currently marketed therapeutic classes can be used either alone or in combination, preference being given to medications with weight neutrality, free of hypoglycemic episodes, without deleterious effects on β -cells, and possibly with additional macrovascular benefits.

KEY WORDS

Glycaemia, diabetes, HbA_{1c} , glucose-lowering therapies, insulin

Pour tout type de diabète, le but du contrôle glycémique est de prévenir les complications microvasculaires. La rapidité du déclin fonctionnel de la cellule β déterminera la progressivité et la rapidité d'instauration des mesures hygiéno-diététiques, complétées de monothérapie orale, de bithérapie, de trithérapie orale et/ou injectable, et finalement d'insuline basale ou basale+prandiale. Toutes les classes thérapeutiques actuellement commercialisées sont utilisables seules, ou en combinaison, avec une préférence pour les médicaments à neutralité pondérale, non-hypoglycémiantes, sans effet délétère sur la cellule β , et ayant éventuellement démontré un bénéfice additionnel au plan macrovasculaire.

Le contrôle glycémique du diabète a pour finalité de prévenir la survenue (prévention primaire) ou de ralentir la progression des complications **microvasculaires**. L'approche thérapeutique préconisée dans les recommandations internationales pour traiter l'hyperglycémie du diabète consiste à ramener (ou maintenir) l'exposition glycémique d'un individu dans une zone-cible du glucose, dans laquelle la survenue de complications incidentes et/ou la progression de microangiopathies existantes est improbable. Cette zone-cible est donc déterminée en tenant compte de l' HbA_{1c} , des glucométries capillaires et/ou de la mesure continue du glucose interstitiel, en fonction de la durée attendue de l'exposition chronique à l'hyperglycémie et de l'inertie de délai du développement de ces complications (généralement de 5 à 15 ans), du risque de survenue d'hypoglycémies et des caractéristiques du patient. La durée passée dans la zone-cible du glucose et de l' HbA_{1c} et la facilité à atteindre cette dernière seront influencées par la perte déjà acquise de la fonction β , et par la vitesse de perte ultérieure de la capacité de sécrétion résiduelle d'insuline endogène. Les effets éventuels bénéfiques ou délétères sur la fonction β sont ainsi à la base du concept de durabilité thérapeutique des médicaments anti-hyperglycémiantes, celles qui ralentissent la pente du déclin inexorable de la sécrétion d'insuline ayant intrinsèquement une durabilité potentielle meilleure que celles qui accélèrent le déclin de la cellule β .

La première intervention thérapeutique contre l'hyperglycémie du diabétique comporte des mesures hygiéno-diététiques. Une fois ces dernières insuffisantes (rapidement [échec primaire], ou après un délai de plusieurs mois à plusieurs années [échec secondaire]), on ajoutera à ces mesures hygiéno-diététiques une monothérapie pharmacologique, généralement orale et à base de metformine. Cette dernière a été choisie comme soubassement à l'arsenal thérapeutique en raison notamment de sa bonne efficacité, de son coût modique, d'un long recul d'utilisation, d'un taux faible de survenue d'effets secondaires graves, de l'absence d'effets cardiovasculaires néfastes en utilisation chronique, et de sa neutralité sur la fonction β .

Une fois la monothérapie par metformine devenue inefficace (rapidement [échec primaire de monothérapie], ou après un délai de plusieurs mois à plusieurs années [échec secondaire de monothérapie]), sur base de la remontée persistante et au-delà de la cible de l'HbA_{1c}, on ajoutera à la metformine une autre classe pharmacologique anti-hyperglycémiant, soit orale (sulfonylurées, glinides, DPP4-inhibiteurs, SGLT2-inhibiteurs (glucorétiques), pioglitazone, acarbose) soit injectable (agoniste du récepteur au GLP-1 (prise quotidienne, hebdomadaire ou autre) ou insuline (généralement de type basale, en 1 injection quotidienne)). À nouveau, une fois la bithérapie tenue en échec, on procédera à instaurer une trithérapie orale ou combinée (médications orale(s) + injectable(s)). On peut envisager une quadrithérapie orale ou combinée ensuite ; toutefois, une fois l'échec thérapeutique confirmé d'une trithérapie (orale ou orale + agoniste injectable du récepteur au GLP-1), il est habituel d'introduire une insuline basale, et ensuite une insulinothérapie nyctémérale complète (basale+prandiales) en gardant généralement la metformine et éventuellement les incréтино-mimétiques et/ou les glucorétiques.

Plus récemment, on a proposé, notamment pour des patients largement au-delà de la zone-cible d'HbA_{1c}, de démarrer le traitement pharmacologique d'emblée par une bi-thérapie orale, voire par une tri-thérapie orale. Ces approches seront certainement validées dans le futur dans les recommandations internationales, en particulier pour les associations n'engendrant pas d'hypoglycémies, ni de prise de poids, et n'exerçant pas d'effet délétère sur la fonction β , de surcroît lorsqu'elles comportent des composés ayant démontré des effets bénéfiques additionnels sur le plan macrovasculaire.

Comme la plupart des patients parcourront au cours de leur existence plusieurs échelons de l'escalade thérapeutique des médicaments anti-hyperglycémiantes, il est crucial d'éviter les pièges liés à l'inertie thérapeutique, d'autant plus que la fonction β décline rapidement. Chez ces patients, souvent jeunes au diagnostic du diabète, fréquemment issus de populations allochtones, et présentant une perte accélérée d'insuline endogène, il est indispensable de procéder à l'échelonnage rapide des différentes interventions, dès que l'HbA_{1c} dépasse la cible pendant >3 mois, sous peine de les exposer inutilement à une hyperglycémie évitable.

Le traitement de l'hyperglycémie est généralement inefficace au niveau du risque macrovasculaire. Les microvaisseaux rétinien, glomérulaires et nerveux ciblés par l'hyperglycémie chronique sont totalement dépourvus de media (et donc de site de déposition pour les LDL et autres lipoprotéines porteuses d'apolipoprotéine B₁₀₀, à la base des plaques athéromateuses), et les mécanismes lésionnels de l'hyperglycémie chronique sur ces microvaisseaux n'ont rien en commun avec ceux impliqués dans les macroangiopathies. Une atteinte microvasculaire peut accélérer un processus macrovasculaire seulement lorsqu'elle relève d'une néphropathie diabétique *stricto sensu*, avec hypertension artérielle secondaire (un facteur de risque macrovasculaire confondant) dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique. La notion glucocentrique d'un risque **macrovasculaire** lié à l'hyperglycémie est une sur-simplification de la complexité des facteurs d'atteinte vasculaire, tant au niveau de la taille des vaisseaux que des organes-cibles concernés.

En exagérant la relation entre hyperglycémie chronique et risque macroangiopathique, on néglige souvent d'étudier et d'améliorer une approche idéale ciblant simultanément tous les facteurs de risque modifiables impliqués dans le risque résiduel micro- et macroangiopathique, et en évitant l'inertie clinique. Pour protéger réellement les macrovaisseaux, il faudra recourir non pas à des médicaments abaissant la glycémie (sauf si l'abaissement résulte de mécanismes d'action eux-mêmes anti-athérogènes, anti-arythmiques et/ou hémodynamiquement favorables, comme observé au cours de grands essais cliniques randomisés sur l'efficacité et/ou la sécurité cardiovasculaire de la pioglitazone [PROACTIVE], de l'empagliflozine [EMPA-REG OUTCOME], du liraglutide [LEADER], ou du semaglutide [SUSTAIN-6]) mais bien à des méthodes à l'efficacité démontrée au plan cardiovasculaire, à savoir les trois piliers fondamentaux non-glycémiques du traitement du patient DT2: (i) un traitement hypolipémiant global (ciblant le LDL-C; le non-HDL-C; les triglycérides; la dyslipidémie athérogène, la lipoprotéine(a), et les lipoprotéines remnantes); (ii) un traitement antihypertenseur ; et (iii) un traitement anti-plaquettaire, en sus de la prise en charge des autres facteurs de risque modifiables hygiéno-diététiques ou autres (tabagisme ; sédentarité ; obésité ; fibrillation auriculaire ; apnées du sommeil ; etc...).

RÉFÉRENCES

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S39-45).
2. Aujoulat I, Jacquemin P, Hermans MP, Rietzschel E, Scheen A, Trefois P, et al. Clinical inertia in general practice, a matter of debate: a qualitative study with 114 general practitioners in Belgium. *BMC Family Practice* 2015;16:13.
3. Camara S, Bouenizabila E, Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Novel determinants preventing achievement of major cardiovascular targets in type 2 diabetes. *Diab Metab Syndr* 2014;8:145-151.
4. Fruchart J-C, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarencu P, Assmann G, et al. Residual macrovascular risk in 2013: What have we learned? *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:26.
5. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Residual vascular risk in T2DM: the next frontier. In: *Recent Advances in the Pathogenesis, Prevention and Management of Type 2 Diabetes and its Complications*. Editor: Mark B. Zimering, Intech, Rijeka (Croatia) 2011; pp 45-66.
6. Hermans MP, Brotons C, Elisaf M, Michel G, Muls E, Nobels F, for the OPTIMISE (OPTimal Type 2 diabetes Management Including benchmarking and Standard trEatment) International Steering Committee. Optimal type 2 diabetes mellitus management: the randomized controlled OPTIMISE benchmarking study: baseline results from six European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:1095-105.
7. Hermans MP, De Bacquer D, De Block C, Truyers C, Vankeirsbilck A, De Backer G. Cardiovascular risk factors: Belgian target achievement. *Acta Cardiol* 2014;69:473-81.
8. Hermans MP, Elisaf M, Michel G, Muls E, Nobels F, Vandenberghe H et al. for the OPTIMISE (OPTimal Type 2 diabetes Management Including benchmarking and Standard trEatment) International Steering Committee. Improving quality of care in type 2 diabetes by benchmarking: the OPTIMISE randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:3388-95.
9. Hermans MP, Fruchart J-C, Davignon J, Al-Rubeaan K, Amarencu P, Assmann G, et al. Residual Microvascular Risk in Type 2 Diabetes in 2014: Is it Time for a Re-Think? A Perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R3i). *J Diabetes Metab* 2014;5:8.
10. Hermans MP. Diabetic macro- and microvascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007;4(Suppl 2):7-11.
11. Hermans MP. Risque vasculaire résiduel dans le diabète de type 2: les implications de l'étude ACCORD. *Journal de Cardiologie* 2012;24:5-10.
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:140-9.
13. Selvais PL, Amoussou-Guenou KD, Hermans MP. Adhesion to a diabetes patient's association predictive of better metabolic control. *Diabetes Metab* 2008;34:279-82.

CORRESPONDANCE

Pr. MICHEL P. HERMANS

MD PhD DipNatSci DipEarthSci DipGeogEnv PGCert (Soc Sci)
Cliniques universitaires St-Luc
Service d'Endocrinologie & Nutrition
B-1200 Bruxelles

Cholestérol et nutrition : quels conseils diététiques pour quel impact ?

Véronique Maindix

Cholesterol and nutrition:
Which dietary advices
should we provide and for
which impact?

LDL-cholesterol is the major therapeutic target in the management of cardiovascular risk factors.

Several dietary interventions showed significant improvements whilst lowering blood LDL-C levels, such as replacing atherogenic fats by unsaturated fats, eating plant sterols from enriched foods, increasing soluble fiber consumption, consuming unsalted nuts, and, at times reducing dietary cholesterol. When considered separately, each result seems modest. If we however associate the proposed dietary interventions, the results are cumulative, resulting in a greater impact on LDL-C levels that decrease by 20 to 30%. This is relevant for primary prevention and for target groups at the highest cardiovascular risk, thereby increasing the nutritional quality of the diet.

KEY WORDS

Blood lipid levels, LDL cholesterol, cholesterol, fatty acids, fat, dietary fibre, plant sterols, dietary intervention

Le LDL-C représente une cible prioritaire dans la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires. Plusieurs interventions diététiques montrent des résultats significatifs de baisse du taux sérique de LDL-C : le remplacement des graisses athérogènes par des graisses insaturées, la prise quotidienne d'aliments enrichis en stérols/stanols végétaux, la consommation d'une portion de fruits oléagineux non salés, l'augmentation des aliments riches en fibres visqueuses et le contrôle du cholestérol alimentaire chez les grands absorbeurs. Considérés séparément, les résultats semblent modestes. Si on associe les mesures diététiques proposées, les résultats sont cumulés et la diminution du taux de LDL-C peut atteindre -20% à -30%. Cela présente un intérêt en prévention primaire, et également pour des groupes cibles à plus haut risque cardiovasculaire, tout en augmentant la qualité nutritionnelle de l'alimentation.

Que savons-nous à ce propos ?

Les conseils diététiques visant à contrôler le taux de LDL-C concernent la diminution des acides gras saturés, des acides gras trans et du cholestérol alimentaire, et l'augmentation des fibres alimentaires, des phytostérols et des féculents. Quelques récentes revues systématiques et méta-analyses prétendent qu'il n'existe pas de relation entre certaines interventions diététiques et le risque cardiovasculaire, avec des résultats très hétérogènes.

Que nous apporte cet article ?

Cet article vise à préciser les modifications diététiques et nutritionnelles ayant un impact significatif sur le LDL-C. Par exemple, lorsqu'on aborde l'effet des graisses sur la santé cardiovasculaire, il est capital de faire la différence entre les acides gras athérogènes et les autres. Les AG athérogènes sont 3 AG saturés et les AG trans d'origine industrielle. La question essentielle est de savoir par quels nutriments ces graisses vont être remplacées. Les AG saturés ne doivent pas seulement être diminués, ils doivent être remplacés par des graisses insaturées cis ou par des céréales peu ou pas raffinées, et non par des féculents raffinés ou des sucres.

Les conseils diététiques doivent tenir compte précisément des impacts sur la santé avérés de leurs recommandations.

What is already known about the topic?

Dietary advices to lower blood LDL-cholesterol concentrations concern the reduced consumption of saturated fatty acids, trans-fatty acids, and cholesterol, along with an increased intake of dietary fiber, plant sterols, and starchy foods. However, several recent systematic reviews or meta-analyses claim that there was no association found between some of these dietary interventions and cardiovascular risk, with very heterogeneous results.

What does this article bring up for us?

This paper addresses in a more precise manner the nutritional and dietary modifications that significantly impact LDL-cholesterol levels. For example, when we talk about the effects of fats on cardiovascular health, it is relevant to distinguish between atherogenic fatty acids and others. Atherogenic fats are 3-saturated fatty acids as well as industrially-produced trans-unsaturated fatty acids. The key question is to understand which nutrients should replace these fats. Saturated fatty acids must not only be lowered but rather replaced by either cis-unsaturated fatty acids or whole grains, and not by refined starches and sugars.

Dietary guidelines must thus carefully take into account the health effects of these recommendations.

Dans un contexte toujours inquiétant de maladies cardiovasculaires (MCV), l'alimentation fait partie des mesures accessibles pour contrôler certains facteurs de risque, dont les dyslipidémies. L'attention doit porter sur le taux de cholestérol total (CT) et principalement sur le taux de cholestérol associé aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), ou encore sur le non HDL-cholestérol, représentatif des lipoprotéines athérogènes (1).

Après l'évaluation du risque cardiovasculaire (système SCORE) et la détermination des valeurs cibles à atteindre (LDL-C), plusieurs stratégies d'intervention peuvent être mises en place dont des modifications du mode de vie. Certains changements alimentaires peuvent avoir un impact intéressant sur le LDL-C, à condition de faire passer les bons messages. Les recommandations de l'ESC/EAS pour la prise en charge des dyslipidémies (1) proposent différentes mesures pouvant diminuer le LDL-C et améliorer le profil de la lipémie.

Essayons de les rappeler et les concrétiser.

DIMINUER LES GRAISSES ATHÉROGÈNES

Dans un contexte de prévention cardiovasculaire et plus particulièrement en cas de dyslipidémie athérogène, limiter l'apport en acides gras athérogènes est certainement la priorité, quel que soit l'âge (1,2). Parmi les acides gras (AG) athérogènes, il faut compter trois acides gras saturés (AGS) et plusieurs acides gras trans d'origine industrielle (AGTr). Plusieurs méta analyses et revues systématiques ont démontré un lien évident entre la consommation de ces AG athérogènes et le risque cardiovasculaire ; en effet, à la fois ils élèvent le taux de LDL-C, mais ils influencent également la fonction endothéliale, l'hémostase, la sensibilité à l'insuline et l'inflammation systémique (1,3,4).

Parmi les AGS, ce sont l'acide laurique (C12:0), l'acide myristique (C14:0) et l'acide palmitique (C16:0) qui sont athérogènes, avec la particularité d'élever à la fois le LDL-C et le HDL-C. L'acide stéarique (C18:0) et les AG à chaîne moyenne (C8:0, C10:0) ont, quant à eux, un effet neutre sur la lipémie. Ce qui fera le bonheur des amateurs de chocolat très noir, riche en C18:0.

La majorité des AGTr d'origine industrielle de notre alimentation sont produits lors de l'hydrogénation partielle des huiles, pour les rendre plus dures et stables, utilisées dans la fabrication industrielle de biscuits, de viennoiseries, de graisses pour fritures, de plats préparés, de pâtes à tarte... Ces AGTr, dont la structure spatiale est modifiée, perdent leurs propriétés physiologiques de base et deviennent délétères. En effet, ils augmentent le risque cardiovasculaire plus que tout autre nutriment. Si 2 % de l'apport énergétique journalier provient des AGTr en lieu et place de glucides, d'AGS saturés, d'AG monoinsaturés cis (AGMI) et d'AG polyinsaturés cis (AGPI), le risque de décéder de maladie cardiaque est respectivement augmenté de 24 %, 20 %, 27 % et 32 % (5). À l'inverse des AGS, les AGTr industriels entraînent lors de leur effet hypercholestérolémiant une diminution du HDL-C, augmentant ainsi la fraction de non HDL-C.

Malheureusement, le consommateur dispose en Europe de trop peu d'informations sur la teneur en AGTr des aliments. En effet, la législation européenne réglementant l'étiquetage nutritionnel ne permet plus aux producteurs d'y préciser la teneur en AGTr. Si les margarines commercialisées chez nous n'en contiennent quasi plus, certaines denrées alimentaires présentent encore des teneurs élevées en AGTr, surtout celles produites à moindre coût (hard discount...) : biscuits, gâteaux, gaufres, wafers, viennoiseries, graisses pour fritures et aliments frits, plats préparés, tacos, tortillas, pop corn au micro-ondes, pâtes à tarte... Les plus grands consommateurs seraient les personnes à faible revenu, les adolescents et les moins de 30 ans (6,7). En l'absence d'une législation nationale limitant ou interdisant les AGTr industriels dans les denrées alimentaires, il paraît capital d'éviter au maximum la consommation de denrées comportant dans leur liste d'ingrédients « huiles partiellement hydrogénées » et ce pour autant que l'aliment ait une étiquette, ce qui n'est obligatoire que pour les denrées préemballées.

Par ailleurs, un projet de proposition de résolution sur les AGTr a été déposé au Parlement européen en juin 2016.

HUILE DE COCO OU BEURRE ?

Pour remplacer les huiles partiellement hydrogénées, les industriels ont exploité d'autres matières grasses dures à température ambiante, stables et peu onéreuses : les graisses tropicales (palme, coco, palmiste, illipé, karité...). Certaines sont d'ailleurs très à la mode : sur internet, on peut lire une liste de pseudos bienfaits de l'huile de coco et d'allégations douteuses.

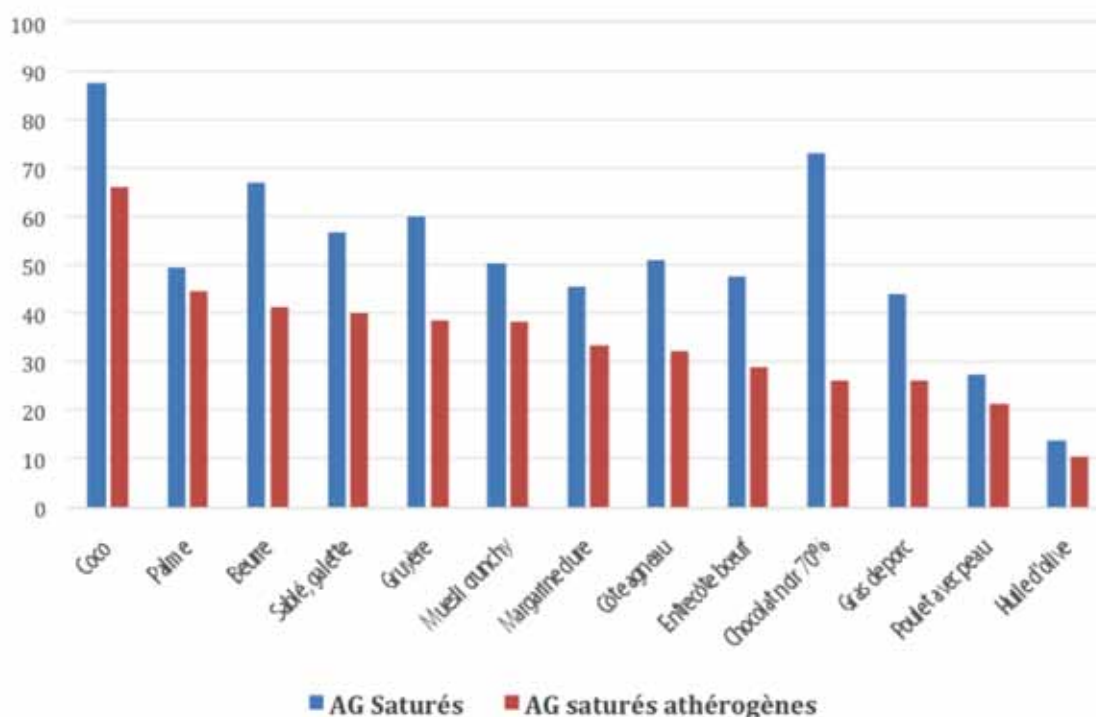
Et pourtant, lorsqu'on se penche sur la teneur en AGS athérogènes des graisses tropicales (Figure 1), graisse de cacao mise à part, on constate qu'elles en contiennent en réalité davantage que la plupart des graisses animales. Dans le règne animal, il est également important de différencier la qualité des graisses de volailles et de poissons de celles de mammifères (graisses laitières, agneau, bœuf...).

Faut-il pour autant revenir au beurre ? En termes d'influence sur la lipémie, en comparaison à une huile, le beurre et l'huile de coco augmentent significativement le CT et le LDL-C, dans des proportions quasi semblables (de 0,24 mmol/L à 1,03 mmol/L) (8). Malgré son origine végétale, la graisse de coco ne doit dès lors pas être considérée différemment que le beurre. Les huiles sont quant à elles toutes pauvres en AGS.

Dans la dernière enquête de consommation alimentaire belge réalisée en 2014/15, on constate que l'apport en AGS est en moyenne 13% de l'apport énergétique - principalement via les fromages et laitages, les viandes et charcuteries, et les biscuits, pâtisseries et sucreries - alors qu'il devrait être limité à maximum 10%. Limite dépassée par 90% de la population ! (10,11)

Malgré les messages et les campagnes promouvant la consommation de graisses de meilleure qualité, un effort reste à faire, en priorité auprès de la population à risque.

Figure 1 : Teneur en acides gras saturés et en acides gras saturés athérogènes de différents aliments, exprimée en pourcentage des lipides totaux (9)



FAVORISER TOUTES LES GRAISSES INSATURÉES

Cela ne fait plus aucun doute, les AG athérogènes doivent être remplacés par des AG insaturés (1,12,13). En effet, remplacer 5% de l'apport énergétique des AGS par des AGPI est associé à une diminution du risque cardiovasculaire d'environ 25% et de 15% si c'est par des AGMI. Plus précisément, un tel remplacement permet de réduire le CT de respectivement 0,39 et 0,24 mmol/L (3,12,13). Le changement de qualité des graisses alimentaires permet de diminuer le LDL-C de 8 à 15% en fonction de variations interindividuelles (2).

C'est pourquoi il convient de conseiller de manger « mieux gras » plutôt que de, par exemple, supprimer les matières grasses ajoutées lors de la cuisson. Ces acides gras insaturés (mono ou poly) peuvent être apportés par la consommation régulière d'huiles (colza, soja, navette, olive...), de fruits oléagineux (noix, graines), de poissons (frais, surgelés, en conserve), de margarines molles ou liquides, de sauces chaudes ou froides à base d'huiles nutritionnellement intéressantes.

Sans oublier en contrepartie de consommer moins d'aliments riches en graisses cachées (charcuteries, fromages, viandes hachées, fritures, viennoiseries, snacks, ...) et de graisses dures (margarine solide, beurre, graisse pour friture).

Par ailleurs, l'ESC/EAS recommande une consommation de 30g par jour de fruits oléagineux (non salés) pour leur

profil lipidique intéressant, pour leur richesse en éléments protecteurs (vit E, polyphénols, minéraux, oligo-éléments) et en fibres. Une consommation quotidienne de 35g est associée à une diminution du LDL-C de 0,15 mmol/L et à une diminution de l'incidence de MCV (1,14).

ET POURQUOI PAS PLUS D'ALIMENTS GLUCIDIQUES, SI PAUVRES EN GRAISSES ?

S'il est vrai que les glucides (amidon et sucres) n'influencent pas directement le taux sérique de CT et de LDL-C du fait de leur très faible fraction lipidique, plusieurs études montrent un léger effet délétère sur la santé cardiovasculaire. En effet, le remplacement isocalorique d'AGS par des glucides sous forme de sucres et de féculents raffinés (riz blanc, pain blanc) est associé à une augmentation du nombre de LDL-C petites et denses, ainsi qu'à une baisse du taux sérique de HDL-C. Alors que ce remplacement via des féculents peu ou non raffinés est accompagné d'une diminution significative du risque cardiovasculaire (-9%) (3,13,15). Cela s'explique entre autres par l'index glycémique des aliments, par leur teneur en fibres alimentaires et le type de fibres, et enfin par la richesse en substances bioactives.

Si l'ESC/AES recommande d'augmenter l'apport en fibres alimentaires à 30 à 45g par jour (1), alors que le belge n'en consomme que 18g par jour en moyenne (10), il

apparaît que toutes les fibres n'ont pas le même effet hypocholestérolémiant. Les fibres des céréales complètes diminuent légèrement les taux de CT et LDL-C, mais ce sont les bêta-glucanes, fibres visqueuses de l'avoine et l'orge, et les pectines, fibres de la pomme, la carotte et du coing, qui montrent les meilleurs résultats avec une baisse des taux de CT et de LDL-C de -0,10 mmol/L à -0,25 mmol/L (16,17). Ces fibres adsorbent les acides biliaires, diminuant leur réabsorption intestinale, et inhibent la production hépatique de lipoprotéines via l'effet des produits de leur fermentation colique. Pour favoriser un apport suffisant, on peut suggérer l'utilisation des flocons d'avoine dans la préparation de crêpes, de muesli, d'entremets lactés..., ainsi que la consommation de 2 fruits par jour et de légumineuses chaque semaine.

DÉCONSEILLER LES ŒUFS ET LES CREVETTES ?

Dans ses dernières recommandations nutritionnelles, le Conseil Supérieur de la Santé conseille à la population Belge de limiter les apports en cholestérol alimentaire à moins de 300 mg par jour (11). D'autres comités d'experts (EFSA 2010, USDA 2015) ne fixent pas de limite, prétextant un manque de preuve de l'efficacité de cette mesure à échelle de la population générale (18,19). En effet, l'impact du cholestérol alimentaire sur la lipémie reste discuté. Et la limitation de ses apports également. Une augmentation de l'apport en cholestérol alimentaire de 100 mg par jour n'élèverait que de 2,2 mg/dl le CT et de 1,9 mg/dl le LDL-C (20).

Ainsi la consommation d'œufs, dont le jaune est réputé riche en cholestérol, n'engendre pas systématiquement d'élévation du LDL-C qu'il y ait présence d'une hypercholestérolémie ou pas (20). Deux explications à ce phénomène. Tout d'abord, le cholestérol présent dans la lumière intestinale a deux origines, l'une alimentaire (20%) et l'autre digestive (80%). La capacité d'absorption intestinale varie fortement d'un individu à l'autre (de 30 à 80%). Environ 20 à 30% de la population devraient être considérés comme de grands absorbeurs et pourraient dès lors bénéficier d'un contrôle de l'apport alimentaire. D'autre part, l'impact du cholestérol alimentaire sur la lipémie dépend en réalité fortement de la qualité des graisses consommées : C'est l'association AGS + cholestérol alimentaire qui est ici visée.

Supprimer les œufs, les crustacés, les mollusques et le foie, tous riches en cholestérol, n'est dès lors dans la majorité des cas pas un conseil prioritaire dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie. Tandis que limiter les charcuteries type pâtés, les préparations riches en œufs et fromage, ... sera plus utile.

LES STANOLS/STÉROLS VÉGÉTAUX

Naturellement présents dans des huiles et certains végétaux (en faible concentration) ou ajoutés à des aliments, les phytostérols permettent de diminuer l'absorption intestinale de cholestérol, quelle que soit

son origine (alimentaire ou digestive), diminution non complètement compensée par la synthèse hépatique. Le coefficient d'absorption des phytostérols est inférieur à 2% et celui des phytostanols, inférieur à 0,2%. Pour retentir efficacement sur la lipémie, un apport quotidien de 1,5 à 2,4 g de stérols végétaux est nécessaire et permet de réduire significativement le CT et le LDL-C de 8 à 10% (1,21), voire de 15 % (2), sans diminuer le HDL-C. Pour parvenir à cet effet, il faut consommer les aliments enrichis en stérols/stanols végétaux (matières grasses, yaourts) quotidiennement, sinon l'effet disparaît. Ils ne doivent néanmoins pas être conseillés aux enfants de moins de 5 ans et aux femmes enceintes ou allaitantes.

SUPPLÉMENTS À LA MODE

Quant à l'effet potentiel de l'ail sur la lipémie, une revue systématique de 2009 de 26 essais randomisés contrôlés a montré que l'ail pouvait très modestement réduire le CT (-4%), mais n'a pas conclu à son utilité thérapeutique du fait de la variabilité des résultats en fonction de la quantité et de la forme utilisée (22).

La lécithine de soja, souvent prônée comme « anti-cholestérol naturel », n'a en réalité aucun effet intéressant. Et si effet il y a, ce serait lié à la présence d'un AGPI, l'acide linoléique.

ET QUAND ON MET TOUT ENSEMBLE ?

Certes, les effets attendus de chacune des mesures diététiques paraissent modestes (-1 à -15% de baisse du LDL-C) au regard de la puissance de certaines pharmacologies. Comme montré dans la table 1, les effets de ces différentes mesures diététiques peuvent s'additionner entre eux pour atteindre une diminution du taux sérique de LDL-C de -20% à -30%, et se cumuler également aux effets des traitements pharmacologiques.

Prenons le végétarisme comme exemple. En comparaison à une alimentation traditionnelle omnivore, un mode alimentaire végétarien diminue le taux de CT et de LDL-C de respectivement 0,36 mmol/L et 0,34 mmol/L. Plusieurs facteurs semblent impliqués dont le plus faible apport en cholestérol et en AGS, la teneur élevée en phytostérols, en antioxydants et en composés soufrés, et la consommation élevée de céréales complètes, de légumineuses, de produits à base de soja (23).

De même, en 2005 une étude d'intervention cumulant plusieurs mesures diététiques (AGS, phytostérols, fruits à coque, fibres visqueuses) a démontré chez des sujets présentant une hypercholestérolémie modérée une diminution du CT de 29% (24).

Ces interventions alimentaires sont généralement dépourvues d'effets secondaires et prônent des habitudes qui non seulement peuvent avoir un impact intéressant sur la lipémie, et également retentir sur le contexte cardiovasculaire global en apportant de nombreux nutriments et substances bioactives protecteurs.

Tableau 1 : Effets attendus des interventions diététiques sur le taux de LDL-C

INTERVENTION DIÉTÉTIQUE	OBJECTIF DE CONSOMMATION	DIMINUTION ATTENDUE DU LDL-C
Remplacer les AG athérogènes par des AGI	AG athérogènes < 8% de l'énergie totale, soit < 18 à 22g/J	- 8 à - 15 %
Augmenter les fibres alimentaires	> 30g de fibres ou 7 à 10g de fibres visqueuses /J	- 2 à - 5 %
Limiter le cholestérol alimentaire	< 300 mg/J	-1 à -5 %
Consommer des phytostérols/ stanols	2 g /J	-8 à -10 %
Effets cumulés		-20 à - 35 %

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Ces mesures diététiques, aux effets cumulés, sont particulièrement recommandées aux patients présentant une hypercholestérolémie (familiale ou non), aux patients présentant un risque de MCV mais n'étant pas une indication au traitement médicamenteux hypolipémiant, aux patients n'ayant pas encore atteint leurs valeurs cibles de LDL-C malgré leur traitement, et aux patients présentant une mauvaise tolérance aux statines.

RÉFÉRENCES

- (1) ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- (2) Koletzko B *et al.* Pediatric Nutrition in Practice: Hypercholesterolemia. *World Rev Nutr Diet* 2015;113:234-238
- (3) Nettleton JA, Lovegrove JA, Mensink RP, Schwab U. Dietary Fatty Acids: Is it time to change recommendations ? *Ann Nutr Metab.* **2016**; 68:249-257
- (4) Chowdhury R *et al.* Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160(6):398-406
- (5) Mozaffarian D *et al.* Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(S2):S5-S21.
- (6) Rapport de la Commission au Parlement Européen et au Conseil en ce qui concerne les acides gras trans dans les denrées alimentaires et, de manière générale, dans le régime alimentaire de la population de l'Union. 2015. COM(2015)619/F1
- (7) World Health Organization. Eliminating Trans fats in Europe, a policy brief. WHO Europe Copenhagen 2015.
- (8) Eyres L, Eyres MF, Chisholm A, Brown RC. Coconut oil consumption and cardiovascular risk factors in humans. *Nutr Rev.* 2016;74(4):267-280
- (9) ANSES. Composition nutritionnelle des aliments. *Table CIQUAL* 2013. <https://pro.anses.fr/tableciqual/>
- (10) De Ridder K, Lebacqz T, Ost, C, Teppers, E & Brocat, L. Rapport 4 : La consommation alimentaire. Résumé des principaux résultats. In: Teppers E, Tafureau J. (ed.). *Enquête de Consommation Alimentaire 2014-2015*. WIV-ISP, Brussel, 2016.
- (11) Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique. 2016. CSS avis n° 9285.
- (12) Dong DW *et al.* Association of Specific Dietary Fats with Total and Cause-specific Mortality. *JAMA Intern Med* 2016;176(8):1134-45

RÉFÉRENCES

- (13) Li Y *et al.* Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(14):1538-1548
- (14) Ros E. Nuts and CVD. *Br J Nutr.* 2015 Apr;113 Suppl 2:S111-20.
- (15) DiNicolantonio JJ, Lucan SC, O'Keefe JH. The Evidence for Saturated Fat and for Sugar Related to Coronary Heart Disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;58(5):464-72.
- (16) Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:556-572.
- (17) Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:30-42.
- (18) European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. Parma: EFSA; 2010
- (19) USDA. Scientific report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee.
- (20) Hansel B, Giral P. Cholestérol alimentaire et morbi/mortalité cardiovasculaire. *OCL* 2015;22(2) D202
- (21) Gylling H, Simonen P. Phytosterols, Phytostanols, and Lipoprotein Metabolism. *Nutrients.* 2015;7(9):7965-77.
- (22) Reinhart KM, Talati R, White CM, Coleman CI. The impact of garlic on lipid parameters: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Res Rev.* 2009;22(1):39-48.
- (23) Wang F, Zheng J, Yang B, Jiang J, Fu Y, Li D. Effects of Vegetarian Diets on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(10)
- (24) Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JMW, de Souza R, et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):380-7.

CORRESPONDANCE

Madame VÉRONIQUE MAINDIAUX

Haute Ecole Leonard de Vinci
Institut Paul Lambin
Département de Diététique,
Clos Chapelle aux Champs 43
B-1200 Bruxelles

Sevrage tabagique et prévention cardiovasculaire

Véronique Godding

Smoking cessation and cardiovascular prevention

Smoking cessation is the most efficient step for reducing cardiovascular risk in smokers. Stopping smoking is associated with a decreased risk of stroke and hypertension, in addition to improving patients' lipid and inflammatory profiles. It also lowers the risk of developing Type 2 diabetes, along with improved diabetes control and lowered risk of complications. Smoking cessation has been shown to improve physical fitness, in association with a more balanced diet. It is therefore crucial to pay attention to active and passive smoking in cardiovascular risk factor management by means of the 5A rule.

KEY WORDS

Smoking cessation, passive smoking, decreased cardiovascular risk, hypertension, diabetes, inflammation, 5A.

Arrêter de fumer est la mesure de prévention cardiovasculaire la plus efficace pour un fumeur. L'arrêt tabagique est associé à une diminution du risque d'accident cardiovasculaire, d'HTA, en améliorant le profil lipidique et inflammatoire. Arrêter de fumer diminue le risque de diabète 2 et est associé à un meilleur contrôle et une diminution du risque de complications du diabète. Arrêter de fumer améliore la condition physique et peut permettre une diversification du régime alimentaire. Il est important d'intégrer la prise en charge du tabagisme actif et passif dans la gestion du risque cardiovasculaire, en utilisant la règle des 5A.

Que savons-nous à ce propos ?

Le tabagisme est un important facteur de risque cardiovasculaire. Ses effets pro-inflammatoires, pro-athérogéniques et thrombogéniques sont bien étudiés. Le tabagisme diminue l'espérance de vie, augmente le risque d'infarctus, d'AVC, d'HTA, d'artérite, de manière dose-dépendante.

Que nous apporte cet article ?

Le tabagisme actif et l'exposition au tabagisme environnemental sont des facteurs de risque modifiables. Le tabac impacte directement le risque cardiovasculaire, et augmente également les risques liés au diabète, à la sédentarité, au régime alimentaire.

L'arrêt tabagique et l'arrêt de l'exposition au tabagisme environnemental permettent de diminuer efficacement les risques cardiovasculaires, au point qu'il s'agit de la modification de style de vie la plus efficace pour un fumeur. Les méthodes d'aide à l'arrêt tabagique qui associent l'accompagnement cognitivo comportemental au traitement pharmacologique ont une efficacité établie.

What is already known about the topic?

Smoking is a major cardiovascular risk. Smoking induces pro-inflammatory, atherogenic, and thrombogenic processes, which have been well investigated. Smoking decreases life expectancy and increases, in a dose-dependent manner, the risk of infarction, stroke, hypertension, and arteritis.

What does this article bring up for us?

Active smoking and exposure to environmental tobacco smoke are modifiable risk factors. Smoking directly impacts cardiovascular risk, while also increasing the risks associated with diabetes, sedentary lifestyle, and diet.

Smoking cessation and avoidance of exposure to environmental tobacco smoke efficiently decrease cardiovascular risks. Indeed, stopping smoking has been shown to be the most efficient lifestyle modification for a smoker to decrease cardiovascular risks. Smoking cessation methods combining behavioral support and pharmacological treatment have demonstrated evidence-based efficacy.

35 à 40% des fumeurs meurent prématurément de maladies cardiovasculaires. Après un épisode coronarien aigu, les patients qui continuent à fumer, ne suivent pas les recommandations de régime alimentaire et d'exercice, ont un risque 3.8 fois plus élevé de récurrence d'infarctus, d'AVC ou de décès au cours des six mois suivants, par comparaison avec les non fumeurs qui ont modifié le régime et l'exercice (1).

Il est donc important que les patients à risque cardiovasculaire puissent bénéficier d'une approche intégrant les changements de style de vie et le traitement pharmacologique si nécessaire. Ce type de prise en charge, bien que recommandé par les guidelines, n'est pas toujours d'application (2).

PHYSIOPATHOLOGIE

De très nombreuses études, *in vitro* et *in vivo* ont investigué les mécanismes sous-jacents de la toxicité de la fumée de cigarettes sur l'homéostasie cardiovasculaire.

Fumer altère la fonction plaquettaire, en augmentant l'activation et l'agrégation plaquettaire, en réponse au stress oxydatif et à la biodisponibilité diminuée du NO (3)

La dysfonction endothéliale fait partie intégrante des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l'athérosclérose chez le fumeur. Le tabagisme actif exerce un impact sur la fonction endothéliale (4), en termes de diminution de la biodisponibilité de NO et de la prostacycline, d'une downregulation de l'expression de eNOS, altérant ainsi ces mécanismes de régulation de l'inflammation, d'adhésion des leucocytes, d'activation plaquettaire, et générant un déséquilibre entre les facteurs prothrombogéniques et antifibrinolytiques dérivés de l'endothélium. De plus, la nicotine produit un vasospasme, conduisant à l'adhésion des plaquettes et des leucocytes, et favorisant la formation du thrombus (5).

Le tabagisme actif active des gènes responsables de l'inflammation, augmentant les molécules d'adhésion, la CRP, l'IL-6, le TNF - α (6) ; les leucocytes sont aussi plus élevés chez les fumeurs (7). Enfin, le facteur de von Willebrand, important dans l'adhésion plaquettaire est aussi plus élevé chez les fumeurs (8).

Fumer augmente l'instabilité de la plaque athéromateuse, par des mécanismes inflammatoires et de néovascularisation, ainsi que par la stimulation de l'activité sympathique, favorisant le vasospasme .

Le fibrinogène plasmatique est plus élevé chez les fumeurs ; fumer est associé à une accélération de la formation du caillot, ainsi qu'une plus grande résistance de celui-ci (9). L'activité fibrinolytique endogène est par contre diminuée.

TABAGISME ACTIF ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Le tabagisme est un facteur de risque majeur de maladie coronaire, d'AVC, d'anévrisme aortique, de maladie artérielle périphérique. Il s'agit d'un double risque de thrombose au niveau de vaisseaux à lumière rétrécie, et d'une atteinte athéromateuse plus importante de ces vaisseaux. Ce risque est dose-dépendant, tant en termes de quantité fumée, qu'en termes de durée du tabagisme. Par comparaison avec les non fumeurs, les fumeurs courent un risque 2.2 à 4 fois plus élevé de maladie coronaire, et d'AVC (10). Après un premier infarctus, l'espérance de vie des fumeurs est diminuée significativement par rapport à celle des non fumeurs (11). Dans une large étude de sujets de plus de 60 ans, le tabagisme avance la mortalité cardiovasculaire de plus de 5 ans (12).

De nombreuses études montrent une association entre le tabagisme actif et l'hypertension artérielle. Une étude chinoise a mis en évidence un effet dose réponse entre la quantité de cigarettes fumées, l'HTA ($P < 0.05$), et des marqueurs de l'inflammation vasculaire. Après avoir contrôlé pour les facteurs confondants, le tabagisme était significativement associé à des valeurs plus élevées de CRP et de VCAM-1 et des valeurs plus basses de TNF- α . De plus, les fumeurs avec HTA avaient des valeurs significativement plus élevées de MCP-1 et de CRP que les fumeurs normotendus. La CRP étant considérée comme responsable de 58.98 % de l'effet causal estimé du tabagisme sur l'hypertension. (13)

Une étude prospective chinoise a suivi une cohorte de 36,943 patients avec HTA, âgés d'au moins 40 ans, pour une durée moyenne de 8.2 A. Le RR de mortalité cardiovasculaire, et de mortalité était très élevé chez les sujets ayant plus de 20 années paquet, avec HTA de grade 3 (RR 3.06 (2.64, 3.54) and 2.51 (2.24, 2.80) respectivement, par comparaison avec les non-fumeurs souffrant d'HTA de grade 1. (14).

Des études récentes permettent de mieux distinguer l'impact du tabagisme des autres facteurs de risque d'HTA. Il existe en effet une discordance entre les facteurs de risque liés au style de vie, et l'importance des calcifications coronaires (15).

Le tabagisme actif modifie le profil lipidique des fumeurs. Craig a mis en évidence une corrélation significative entre le tabagisme et des valeurs élevées du cholestérol total, des VLDLP, des LDL et des concentrations de triglycérides, contrastant avec des valeurs diminuées de HDL et d'apolipoprotéine A1, et ce, de manière dose dépendante. (16). Ces données ont été confirmées par d'autres études, suggérant que le fait de fumer modifie le profil lipidique en le rendant proathérogénique.

SEVRAGE TABAGIQUE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Une étude comparative de l'efficacité de plusieurs formes de modifications de style de vie, sur le risque cardiovasculaire à 10 ans a montré que l'arrêt tabagique et le yoga étaient les deux formes les plus efficaces de prévention cardiovasculaire. Pour un fumeur, l'arrêt tabagique est la modification de style de vie la plus efficace (17).

Arrêter de fumer diminue le risque cardiovasculaire. Une étude japonaise prospective montre que le risque de mortalité cardiovasculaire diminue chez les ex-fumeurs 5 ans après l'arrêt tabagique, et atteint le même niveau que celui des non fumeurs 10 ans après l'arrêt (18). Dans une population âgée de plus de 60 ans, le risque d'accident cardiovasculaire et de décès diminue chez les ex-fumeurs, par comparaison avec les fumeurs, de manière continue depuis l'arrêt tabagique (12).

Une méta-analyse de 20 études prospectives de cohortes montre que l'arrêt tabagique après un infarctus ou une chirurgie cardiaque diminue le risque de décès de plus de 33% au cours des cinq années suivantes. (19).

En termes de santé publique, utilisant le modèle IMPACT, les suédois ont objectivé une diminution de la mortalité coronaire entre 1986 et 2002, de 8690 décès attribuable à une diminution significative du cholestérol dans la population dont 5210 décès en moins attribuables à des modifications alimentaires, et 810 décès en moins attribuables aux statines ; une diminution de 10.4% de la prévalence du tabagisme actif responsable de 1195 décès en moins ; une diminution de 2.6 mmHg de la TA systolique moyenne de la population, responsable de 900 décès en moins, et 575 décès en moins attribués à l'utilisation de médicaments hypotenseurs chez des personnes en bonne santé (20).

L'arrêt tabagique permet également de diminuer le risque d'HTA. Une étude prospective italienne, a réévalué après huit ans une population de 430 hommes en bonne santé, comportant des fumeurs actifs, des ex-fumeurs et des non fumeurs. Après huit ans, ces chercheurs ont observé une prévalence d'HTA significativement plus élevée chez les fumeurs (38 %), que chez les ex-fumeurs (25 %) (21).

Arrêter de fumer améliore le pronostic de la maladie artérielle périphérique : une étude prospective montre que les patients qui ont arrêté de fumer ont une mortalité diminuée, ainsi qu'une meilleure survie sans amputation, par comparaison avec les patients qui ont continué à fumer. (22)

En termes de réversibilité des mécanismes physiopathologiques, des études ont montré que l'arrêt tabagique induisait une diminution des valeurs de la molécule d'adhésion ICAM-1 (23) et était associé à une amélioration de la fonction endothéliale (24). Des mesures de rigidité artérielle ont également été considérées comme améliorées après arrêt tabagique (25). Une rhéologie sanguine défavorable est observée chez les fumeurs, et s'améliore trois mois après l'arrêt tabagique. (26).

En termes de profil lipidique, une récente étude randomisée a montré que l'arrêt tabagique était suivi d'une amélioration du HDL, et des grandes particules HDL, mais n'avait pas d'effet sur les valeurs du LDL-C ou la taille du LDL (27). Une étude de fumeurs ayant arrêté de fumer avec la varénicline observe une amélioration de la fonctionnalité du HDL cholestérol chez les ex fumeurs, (28).

SEVRAGE TABAGIQUE ET DIABÈTE

Plusieurs études prospectives ont montré que le tabagisme augmentait le risque de développer un diabète de type 2. Arrêter de fumer diminue ce risque. Une étude prospective menée durant 8 A sur une large cohorte de plus de 27000 hommes non diabétiques (29) a montré un risque relatif de développer un diabète de type 2 de 1.6 (95%CI 1.29-1.97) chez les fumeurs. Ce risque était de 1.2 (95%CI 0.96-1.55) chez les ex-fumeurs, par comparaison avec les non fumeurs.

Une étude prospective, menée sur plus d'un million de sujets, montre (30) que le risque de développer un diabète de type 2 est plus élevé chez les fumeurs, et qu'il est dose-dépendant : OR 1.45 fumeurs 2 paquets/j ; OR 1.74 fumeurs > 2 paquets/j . L'arrêt tabagique diminue ce risque en le ramenant en 5 ans pour les femmes, et en 10 ans pour les hommes, au même niveau que les non fumeurs.

Enfin, un arrêt tabagique récent n'augmente pas le risque de développer un diabète de type 2 (31).

Le contrôle du diabète est amélioré par l'arrêt tabagique. Une étude japonaise de 2490 hommes diabétiques de type 2 a permis d'observer une diminution linéaire de l' HbA1c mais non de la glycémie à jeun en fonction des années après l'arrêt ($p=0.001$) (32). Le risque de complications cardiovasculaires est également diminué chez les diabétiques de type 2 qui arrêtent de fumer (33).

L'arrêt tabagique améliore le contrôle de la néphropathie diabétique. Une étude japonaise menée sur 2770 hommes adultes, diabétiques de type 2, en fonction de la durée du tabagisme montre une association dose-dépendante entre le tabagisme actif et la néphropathie. Une association négative est mise en évidence, entre les années depuis l'arrêt et la néphropathie (34).

SEVRAGE TABAGIQUE ET SPORT

L'initiation du tabagisme chez les adolescents est souvent associée à l'arrêt de l'activité sportive. Une étude portant sur les habitudes sportives avec réalisation d'un test d'endurance a été réalisée chez plus de 300 adultes âgés de 20 à 49 A, en BS. Parmi ces individus jeunes, sans pathologie cardiovasculaire connue, les fumeurs habituels avaient moins d'activité physique, (OR inactivité physique 1.62, 95%CI 1.12-2.35), et percevaient plus rapidement un épuisement lors d'un test d'endurance (35).

Le sevrage tabagique, en revanche, améliore la condition physique. Une étude a constaté, parmi 17000 sujets

soumis à un examen médical annuel avec test à l'effort, que les ex-fumeurs récents montraient une amélioration significative de leur test d'effort, par comparaison avec les fumeurs (36).

La rééducation à l'effort et/ou le sport sont utilisés dans les méthodes d'accompagnement au sevrage tabagique, avec une amélioration de l'efficacité (37)

SEVRAGE TABAGIQUE, RÉGIME ALIMENTAIRE ET BIEN-ÊTRE

Une étude luxembourgeoise, menée sur plus de 1000 sujets, et prenant en compte le statut tabagique montre chez les gros fumeurs une prévalence accrue de dyslipidémie (83%), d'obésité (34%), et des biomarqueurs glycémiqes plus élevés. La qualité du régime alimentaire des gros fumeurs était significativement plus pauvre que celle des non fumeurs. Les gros fumeurs étaient moins compliant avec les recommandations nationales ou internationales, consommaient un régime plus pro-inflammatoire, et rapportaient des choix alimentaires peu diversifiés (38)

Le sevrage tabagique ne diminue pas le bien être subjectif, bien au contraire. Une étude longitudinale incluant 5000 adultes, suivis par internet et portant sur le bien être subjectif montre que celui ci n'est pas diminué chez les ex-fumeurs. De plus, il existe une amélioration significative du bien être subjectif après l'arrêt tabagique (39).

TABAGISME PASSIF ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

L'exposition au tabagisme environnemental est associée à un risque accru de décès cardiovasculaire. Une récente étude prospective a suivi durant 8A une population de 13,443 adultes âgés de 53.5 ± 12.6 A, au Royaume Uni. Leur statut tabagique (actif, passif ou non fumeur non exposé) à l'inclusion était étayé par un dosage de cotinine salivaire ; la CRP et le fibrinogène étaient mesurés à l'inclusion. Le tabagisme passif dans cette population était associé à un risque accru de décès toutes causes (RR 1.25 (95%CI 1.02-1.53)) ; à un risque accru de décès de cause cardio vasculaire (RR 1.21 (95% CI 0.85-1.73)) ; à un risque accru de CRP élevée, expliquant 48% des décès cardio vasculaire (40).

Le tabagisme environnemental est associé à un risque accru de maladie cardiaque chez le non fumeur exposé. Vingt-neuf études sont actuellement disponibles. Une vaste étude épidémiologique tabagisme portant sur 135.233 sujets non fumeurs (statut évalué par questionnaire ; cotinine plasmatique dans une sous population) montre que le tabagisme environnemental à domicile est associé à un risque accru de décès de cause cardio vasculaire (HR1.38 [1.01-1.90]), de maladie coronarienne ((HR1.31 [0.83-2.08])). Il s'agit d'un effet dose dépendant. Si le conjoint fume plus de 30 cigarettes par jour à domicile, le

risque de décès de cause cardiovasculaire augmente (HR 2.94 [1.11-7.78]) (41).

Les risques liés au tabagisme passif représentent 68-86% des risques du tabagisme léger ; 50% des risques du tabagisme actif. Fumer ne fût-ce une à quatre cigarettes par jour multiplie par trois le risque de mourir de cardiopathie ischémique (42).

L'exposition au tabagisme environnemental est associée avec une augmentation de la taille de l'infarctus ; une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque ; une augmentation de la rigidité de la paroi artérielle (43). Le pronostic de l'infarctus est moins bon si le patient est exposé au tabagisme environnemental ; une rechute précoce est plus probable, si le patient rentre chez lui dans un environnement tabagique (risque plus élevé de 60% de rechute dans le mois, dans une étude grecque) (44).

Une méta analyse met en évidence un risque accru d'accident vasculaire cérébral chez les non fumeurs exposés au tabagisme environnemental (RR 1.25 (95% CI 1.16-1.36) (45). Il s'agit aussi d'un effet dose réponse.

Une étude épidémiologique canadienne (46) menée par questionnaire sur plus de 130,000 sujets, a mis en évidence un risque accru de 20% d'hypertension artérielle, en cas d'exposition au tabagisme environnemental durant le mois précédent.

La recherche d'HTA masquée par MAPA chez des adultes considérés comme normotendus montre une prévalence accrue d'HTA masquée (23% vs. 8%, $P < 0.01$), en comparant 154 fumeurs passifs et 100 non fumeurs non exposés (47).

Une étude suisse consacrée au rapport entre pollution et risque cardiovasculaire montre que des non fumeurs exposés au tabagisme environnemental ont un risque accru de l'ordre de 50% par rapport à des non fumeurs, de développer un diabète de type 2. Il s'agit d'un risque dose-dépendant (48).

SUPPRIMER LE TABAGISME ENVIRONNEMENTAL AMÉLIORE LA SANTÉ CARDIOVASCULAIRE

Une méta analyse des études disponibles concernant l'efficacité de l'interdiction de fumer dans tous les lieux publics sur l'incidence de l'infarctus du myocarde, portant sur 11 études, menées dans 10 régions ou pays, a mis en évidence une diminution globale de 17% de la prévalence de l'infarctus du myocarde. Cet effet était plus marqué chez les sujets plus jeunes et non fumeurs, et augmentait avec le temps (26%/an) (49).

COMMENT ABORDER LE TABAGISME AVEC LE PATIENT FUMEUR ?

L'adhérence au traitement est d'autant meilleure que celui ci est simple. La simplification du traitement doit inclure la définition de priorités dans les changements de style de vie, et l'adaptation de plans à long terme en petites étapes. La prescription de changements de style

de vie doit être explicite et descriptive. L'intégration de ces changements de style de vie dans l'entretien avec le patient permet d'envisager des diminutions de traitement médicamenteux, toujours très appréciées, en fonction de l'amélioration amenée par le changement de style de vie (50).

L'OMS recommande l'utilisation de la règle des 5 A.

RÈGLE DES 5 A.

- ASK: est ce que vous fumez ?
- ADVISE: c'est important d'arrêter maintenant, même si c'est difficile
- ASSIST: nous pouvons en parler ensemble, ou je peux vous adresser à un(e) tabacologue qui peut vous aider.
- ASSESS: évaluer la motivation et favoriser la décision
- ASK & ASSIST at each encounter: suivre le comportement tabagique comme un paramètre important pour l'évolution favorable du patient.

Les méthodes disponibles pour le sevrage tabagique chez les patients à risque cardiovasculaire comportent l'accompagnement cognitivo comportemental (51), ainsi que les méthodes pharmacologiques, dont la NRT (*Nicotine replacement therapy*), la Varénicline et le Bupropion. L'association de l'accompagnement cognitivo comportemental et d'un traitement pharmacologique donne de meilleurs résultats que les traitements courants (52).

1. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010 Feb 16;121(6):750-8.
2. Flu HC, Tamsma JT, Lindeman JH, Hamming JF, Lardenoye JH. A systematic review of implementation of established recommended secondary prevention measures in patients with PAOD. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010 Jan;39(1):70-86.
3. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, DeVoe MC, Eales-Reynolds LJ. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an *in vitro* demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation*. 2003;107:2342-2347.
4. Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013 Jul;33(7):1460-7.
5. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *Biomed Res Int* 2014;2014:801896.
6. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol*.2002;89:1117-1119.
7. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014 Mar;34(3):509-15.
8. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999;20:344-353.
9. Barua RS, Sy F, Srikanth S, Huang G, Javed U, Buhari C, *et al*. Effects of cigarette smoke exposure on clot dynamics and fibrin structure: an ex vivo investigation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:75-79.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs—United States, 1995-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:300-3.
11. Bucholz EM, Beckman AL, Kiefe CI, Krumholz HM. Smoking status and life expectancy after acute myocardial infarction in the elderly. *Heart* 2016 Jan;102(2):133-9.
12. Mons U, Müezzlinler A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M, *et al*; CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ* 2015 Apr 20;350:h1551.
13. Feng D, Liu T, Su DF, Wang H, Ding P, He YH, *et al*. The association between smoking quantity and hypertension mediated by inflammation in Chinese current smokers. *J Hypertens* 2013 Sep;31(9):1798-805.
14. Ge Z, Hao Y, Cao J, Li J, Chen J, Huang J, *et al*. Does cigarette smoking exacerbate the effect of blood pressure on the risk of cardiovascular and all-cause mortality among hypertensive patients? *J Hypertens* 2012 Dec;30(12):2307-13.
15. Joshi PH, Nasir K. Discordance between Risk Factors and Coronary Artery Calcium: Implications for Guiding Treatment Strategies in Primary Prevention Settings. *Prog Cardiovasc Dis* 2015 Jul-Aug;58(1):10-8.
16. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 298 (1989), pp. 784-788.
17. Chu P, Pandya A, Salomon JA, Goldie SJ, Hunink MG. Comparative Effectiveness of Personalized Lifestyle Management Strategies for Cardiovascular Disease Risk Reduction. *J Am Heart Assoc* 2016 Mar 29;5(3):e002737.
18. Honjo K, Iso H, Tsugane S, Tamakoshi A, Satoh H, Tajima K, *et al*. The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: pooled analysis of three large-scale cohort studies in Japan. *Tob Control* 2010 Feb;19(1):50-7.
19. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003041.
20. Björck L, Capewell S, O'Flaherty M, Lappas G, Bennett K, Rosengren A. Decline in Coronary Mortality in Sweden between 1986 and 2002: Comparing Contributions from Primary and Secondary Prevention. *PLoS One* 2015 May 5;10(5):e0124769.
21. D'Elia L, De Palma D, Rossi G, Strazzullo V, Russo O, Iacone R, Fazio V, Strazzullo P, Galletti F. Not smoking is associated with lower risk of hypertension: results of the Olivetti Heart Study. *Eur J Public Health* 2014 Apr;24(2):226-30.
22. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, Dawson DL, Pevac WC, Amsterdam EA, *et al*. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2014 Dec;60(6):1565-71.
23. Halvorsen B, Lund Sagen E, Ueland T, Aukrust P, Tonstad S. Effect of smoking cessation on markers of inflammation and endothelial cell activation among individuals with high risk for cardiovascular disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67(6):604-11.
24. Hosokawa S, Hiasa Y, Miyazaki S, Ogura R, Miyajima H, Ohara Y, *et al*. Effects of smoking cessation on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2008 Aug 1;128(1):48-52.
25. Takami T, Saito Y. Effects of smoking cessation on central blood pressure and arterial stiffness. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:633-8.
26. Shimada S, Hasegawa K, Wada H, Terashima S, Satoh-Asahara N, Yamakage H, *et al*. High blood viscosity is closely associated with cigarette smoking and markedly reduced by smoking cessation. *Circ J* 2011;75(1):185-9.
27. Gepner AD, Piper ME, Johnson HM, *et al*. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2011 Jan;161(1):145-51.
28. Takata K, Imaizumi S, Kawachi E, Suematsu Y, Shimizu T, Abe S, *et al*. Impact of cigarette smoking cessation on high-density lipoprotein functionality. *Circ J* 2014;78(12):2955-62.

29. Hur NW, Kim HC, Nam CM, Jee SH, Lee HC, Suh I. Smoking cessation and risk of type 2 diabetes mellitus: Korea Medical Insurance Corporation Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007 Apr;14(2):244-9.
30. Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2001 Jun;30(3):540-6.
31. Le Boudec J, Marques-Vidal P, Cornuz J, Clair C. Smoking cessation and the incidence of pre-diabetes and type 2 diabetes: a cohort study. *J Diabetes Complications* 2016 Jan-Feb;30(1):43-8.
32. Ohkuma T, Iwase M, Fujii H, Kaizu S, Ide H, Jodai T, et al. Dose- and time-dependent association of smoking and its cessation with glycemic control and insulin resistance in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *PLoS One* 2015 Mar 30;10(3):e0122023.
33. Al-Delaimy WK, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, Hu FB. Smoking and mortality among women with type 2 diabetes: The Nurses' Health Study cohort. *Diabetes Care* 2001 Dec;24(12):2043-8.
34. Ohkuma T, Nakamura U, Iwase M, Ide H, Fujii H, Jodai T, et al. Effects of smoking and its cessation on creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rates and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Hypertens Res* 2016 Jun 2.
35. Vozoris NT, O'donnell DE. Smoking, activity level and exercise test outcomes in a young population sample without cardiopulmonary disease. *J Sports Med Phys Fitness* 2015 Jul-Aug;55(7-8):787-96.
36. Berkovitch A, Kivity S, Klempfner R, Segev S, Milwidsky A, Goldenberg I, et al. Time-dependent relation between smoking cessation and improved exercise tolerance in apparently healthy middle-age men and women. *Eur J Prev Cardiol* 2015 Jun;22(6):807-14.
37. Ciccolo JT, Williams DM, Dunsiger SI, Whitworth JW, McCullough AK, Bock BB, et al. Efficacy of Resistance Training as an Aid to Smoking Cessation: Rationale and Design of the Strength To Quit Study. *Ment Health Phys Act* 2014 Jun 1;7(2):95-103.
38. Alkerwi A, Baydarlioglu B, Sauvageot N, Stranges S, Lemmens P, Shivappa N, et al. Smoking status is inversely associated with overall diet quality: Findings from the ORISCAV-LUX study. *Clin Nutr* 2016 Aug 24. pii: S0261-5614(16)30212-6.
39. Weinhold D, Chaloupka FJ. Smoking status and subjective well-being. *Tob Control* 2016 Apr 20. pii: tobaccocontrol-2015-052601.
40. Hamer M, Stamatakis E, Kivimaki M, Lowe GD, Batty GD. Objectively measured secondhand smoke exposure and risk of cardiovascular disease: what is the mediating role of inflammatory and hemostatic factors? *J Am Coll Cardiol* 2010 Jun 29;56(1):18-23.
41. Gallo V, Neasham D, Airolidi L, Ferrari P, Jenab M, Boffetta P, et al. Second-hand smoke, cotinine levels, and risk of circulatory mortality in a large cohort study of never-smokers. *Epidemiology* 2010 Mar;21(2):207-14.
42. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008 Jul;6(6):883-95.
43. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005 May 24;111(20):2684-98.
44. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Chronic exposure to second hand smoke and 30-day prognosis of patients hospitalised with acute coronary syndromes: the Greek study of acute coronary syndromes. *Heart* 2007 Mar;93(3):309-12.
45. Lee PN, Forey BA. Environmental tobacco smoke exposure and risk of stroke in nonsmokers: a review with meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006 Sep-Oct;15(5):190-201.
46. Vozoris N, Loughheed MD. Second-hand smoke exposure in Canada: prevalence, risk factors, and association with respiratory and cardiovascular diseases. *Can Respir J* 2008 Jul-Aug;15(5):263-9.
47. Makris TK, Thomopoulos C, Papadopoulos DP, Bratsas A, Papazachou O, Massias S, et al. Association of passive smoking with masked hypertension in clinically normotensive nonsmokers. *Am J Hypertens* 2009 Aug;22(8):853-9.
48. Eze IC, Schaffner E, Zemp E, von Eckardstein A, Turk A, Bettschart R, et al. Environmental tobacco smoke exposure and diabetes in adult never-smokers. *Environ Health* 2014 Sep 25;13:74.
49. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009 Sep 29;54(14):1249-55.
50. Jennings GL. Hypertension and adherence to physical activity programs--a sticky matter! *Br J Sports Med* 2010 Nov;44(14):994-7.
51. Barth J, Jacob T, Doha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jul 6;(7):CD006886. doi: 10.1002/14651858.CD006886.pub2. Review.
52. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 24;3:CD008286. doi: 10.1002/14651858.CD008286.pub3. Review.

CORRESPONDANCE

Dr. VÉRONIQUE GODDING

Cliniques universitaires Saint-Luc
Tabacologie
Département de Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

« Nous sommes tous Charlie ! » Quelles conséquences cardio-vasculaires ?

Christophe Scavée

«We are all Charlie!»
What are the
cardiovascular
consequences?

Cardiovascular diseases remain the principal cause of natural death worldwide. Besides the standard risk factors, there is also stress, an undervalued source of cardiac events. Among the underlying causes of stress, there are natural disasters, as well as terrorism, with the latter having now reached Europe. A recent study revealed that, following the attacks at Charlie Hebdo in Paris, the number of both sudden deaths and hospitalizations for cardiovascular events abruptly rose. Similar statistics were observed in the US after the 2001 attacks in New-York, or in the aftermath of a major earthquake in Los Angeles. As a result, the harmful effects of stress must be better assessed in order to enable us to minimize its impact on the individuals' health.

KEY WORDS

Stress, terrorism, cardiac diseases, sudden cardiac death

Practical recommendations

Similarly, to standard risk factors, acute stress may result in serious cardiovascular events like myocardial infarction or sudden death. Given that this risk factor is not well-known and rather underestimated, sensibilization campaigns should be implemented to enable us to better identify these stress factors and treat them appropriately, in the same manner as we treat hypertension, diabetes, cholesterol, and smoking.

Les maladies cardio-vasculaires restent la première cause de décès naturel dans le monde. A côté des facteurs de risque traditionnels, il y a le stress, source sous-estimée d'événements cardiaques. Parmi les causes de stress il y a les catastrophes naturelles, le terrorisme. Ce dernier s'est installé en Europe. Une étude révèle qu'après les attaques de Charlie Hebdo à Paris, le nombre de morts subites, d'hospitalisations pour événements cardiovasculaires était en forte augmentation. Des statistiques similaires furent observées aux USA après les attentats de 2001 à New-York, à Los Angeles après un tremblement de terre. Les effets néfastes du stress doivent être mieux identifiés afin de minimiser son impact sur la santé des individus.

Que nous apporte cet article ?

Cet article synthétise les observations dont on dispose pour évaluer l'ampleur des conséquences du stress sur la santé cardiovasculaire des individus. Il permet également de mieux comprendre le lien étroit entre stress aigu tel que déclenché par des événements majeurs comme des attentats, guerres, tremblements de terre et l'activation d'une cascade complexe d'événements physiques et biologiques qui mènent à l'accident cardiaque.

What does this article bring up for us?

This article summarizes the observations available aimed to assess the extent of stress consequences on individuals' cardiovascular health. It also provides insight into the close relationship between acute stress triggered by major events like terrorist attacks, wars, and earthquakes, and the activation of a complex cascade of physical and biological events that eventually lead to heart attack.

Recommandations pratiques

Au même titre que les facteurs de risque conventionnels, le stress aigu peut causer des affections cardiaques sévères comme un infarctus ou une mort subite. Ce risque est peu connu, sous-estimé et doit faire l'objet de la mise en place de mesures spécifiques (campagnes de sensibilisation par exemple) pour être détecté, et traité au même titre que l'HTA, le diabète, le cholestérol, le tabagisme.

INTRODUCTION ET DÉFINITIONS

Les maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité en Belgique comme dans le reste du monde se développent de façon exponentielle, en particulier dans les pays dits « industrialisés » (1).

Les facteurs de risque sont le tabac, le cholestérol, le diabète, l'HTA, l'obésité, la sédentarité. Comme le souligne l'OMS, pour diminuer l'incidence des pathologies cardiovasculaires il faut encourager l'arrêt du tabac, le contrôle du régime alimentaire et faire de l'exercice physique. Moins connu est le stress. Ce dernier est devenu un problème de santé publique extrêmement préoccupant. Il a en effet un impact sur la santé mentale et physique des individus qu'ils soient en bonne ou mauvaise santé. Il représente aussi un coût important pour la société.

On distingue deux formes de stress : le stress aigu et chronique. On parlera de stress aigu, lorsque l'individu est confronté brutalement à une situation « critique » qui le perturbe profondément voire l'annihile (« mourir de peur »). Le stress chronique fait référence à des situations répétées ou permanentes et vécues négativement par l'individu sur le long terme. Ce stress peut être la conséquence d'un stress plus aigu, lorsque l'individu revit, se remémore des instants pénibles.

Toutes ces situations stressantes font bien entendu partie du quotidien de chacun. Elles sont vécues lors de l'exercice d'une profession (travail dangereux ou répétitif, contraintes, etc.), dans la cellule familiale, au niveau social (déplacements, urbanisation, etc.) par exemple. Le niveau de stress vécu est dépendant de l'intensité du « danger » réel ou imaginé auquel un individu est confronté : accident, altercation, maladie, émotion, agression, ... et de sa façon d'y faire face, de s'adapter.

L'impact d'une situation vécue comme stressante est mesurable sur le plan psychique, physique mais également biologique. Les conséquences physiologiques observées sont généralement liées au caractère imprévisible, brutal et non contrôlé de la mise en situation stressante. Parmi les situations qui mettent à mal l'équilibre de l'individu, il y a le terrorisme. Ces faits criminels touchent aujourd'hui les Grandes Nations occidentales, dont la Belgique. Par terrorisme, selon la définition de la Société des Nations de 1937, on entend : « la présence de faits criminels contre un Etat et dont les fins ou la nature consistent à provoquer la terreur à l'encontre des personnes déterminées, de groupes de personnes ou du public ».

Terreur ! le mot est lâché et au-delà des victimes directes, des dégâts matériels, ce sont aussi les retombées psychiques sur la population générale qui sont difficilement visibles mais certainement visées par les terroristes du XXI^{ème} siècle. Ces retombées qui modifient notre vécu par rapport à la société sont perçues depuis peu comme une cause de maladies cardio-vasculaires, de morts subites.

BREF RAPPEL HISTORIQUE DU TERRORISME EUROPÉEN

Les pays occidentaux, la Belgique en particulier, ont connu des vagues successives de violence aveugle. Les années 50, 60, 70 ou 80 ont été marquées en Europe par des attentats émanant de corpuscules politisés s'en prenant à des lieux et/ou personnes symboliques : les Brigades rouges (Italie), la Bande à Baeder (Allemagne), les CCC (Belgique), tout ce que l'extrême droite et gauche comptaient d'indépendantistes vendus à diverses causes politiques plus qu'obscures. De façon surprenante quasiment aucune donnée médicale ne corrobore ces périodes noires avec un possible lien vers les maladies cardiaques. Aujourd'hui, le (risque de) terrorisme est devenu presque quotidien, avec comme point de ralliement la cause religieuse, et le choc des civilisations Occident-Orient. Ces divergences gouvernent les terroristes à Paris (deux fois), Nice, Bruxelles, et même au-delà de l'Europe. De fait, il faut constater que même les pays musulmans sont touchés : la Tunisie (El-Kantaoui), Istanbul en Turquie, l'Indonésie, ... la liste est longue.

Les premiers attentats liés à des questions religieuses en Europe remontent aux années 90. Plusieurs attaques attribuées au groupe (algérien) islamique armé (le « GIA ») ont ébranlé la France faisant 8 victimes. Dans les années 2000, les premiers faits d'armes des djihadistes se revendiquant d'Al-Qaeda se déroulent en Espagne un 11 mars 2004, faisant 191 morts. Un 07 juillet 2005, on dénombre 56 morts dans le Métro londonien, dont environ 700 blessés. Plus récemment, les premiers attentats à Paris ont lieu à Charlie Hebdo et l'Hypercacher en janvier 2015 (17 morts), le 13 novembre de la même année, à nouveau à Paris 130 morts et 350 blessés. La Belgique, considérée depuis longtemps comme base arrière et logistique des corpuscules djihadistes et à ce titre souvent épargnée a été touchée le 22 mars de cette année (des dizaines de morts, plus de 200 blessés), et enfin Nice. Les agressions se multiplient, se déplacent, orchestrées par DAESH qui affaibli en Irak, en Syrie répond au coup par coup sur le sol Européen. De faibles lueurs d'espoir existent. Selon Rik Coolsaet (spécialiste du terrorisme à l'Université de Gand) interrogé dans le Vif L'Express (N°12, 2016) : « *Le terrorisme s'éteint toujours car il ne parvient jamais à réaliser ce qu'il promet* ». Sans attendre son extinction naturelle, et pour enrayer cette spirale violente, les Nations s'unissent pour contrecarrer les terroristes et les états qui les hébergent. Le 16 novembre 2015 à Versailles, François Hollande s'exprimait en ces mots : « *Nous éradiquerons le terrorisme car nous sommes attachés à la liberté, nous éradiquerons le terrorisme pour que la France continue à montrer le chemin* ».

Où en sommes-nous aujourd'hui ? L'OCAM qui avait élevé le niveau d'alerte à 4 (sur une échelle de 4 max), a confirmé ce 04 avril que des mesures renforcées sur tout le territoire sont toujours d'application et correspondent à un niveau de 3/4. Vigilance de tous, présence renforcée des forces de police, de l'armée pour contrer une menace toujours présente et imprévisible qui modifie nos comportements, notre vision de la société qui jusque-là était plutôt

épargnée. Cette vigilance, les politiques ne la cachent pas. Ainsi en novembre 2015, invité aux 20 heures de TF1, Manuel Valls affirmait : « *les menaces vont durer, c'est une question de mois, peut-être d'années. Les Français doivent être forts* ». Les mêmes constatations s'appliquent aux Belges. Charles Michel à Val Duchesse tenait ces paroles : « *Nous sommes côte à côte (NDLR France-Belgique) pour lutter contre le terrorisme, le fanatisme* ». Avec ces paroles peu réjouissantes, même s'il faut apprendre à vivre avec le risque, le niveau d'angoisse des belges s'élève alors que l'odeur de la haine, de la mort se répand en Europe avec la montée de l'extrémisme (par ex. victoire du parti FPÖ à la présidentielle autrichienne). Avec elle notre peur de l'autre, de lendemains incertains, et malgré nos facultés d'adaptation un très probable impact négatif sur la santé cardiaque des citoyens.

LE STRESS AIGU, CAUSE DE MALADIES CARDIAQUES FULGURANTES

Le stress, même s'il est parfois vu comme quelque chose de positif quand il nous pousse à agir, n'en reste pas moins néfaste pour l'individu. Source d'épuisement, d'irritabilité et de dépression sur le plan mental, il cause parfois des accidents cardiaques sévères. Des situations stressantes et désagréables peuvent en effet être la cause d'une insuffisance cardiaque, d'un infarctus aigu, ou une mort subite.

Deux exemples de syndromes coronariens, et deux causes génétiques de mort subite cardiaque illustrent bien cette relation détonante :

1-Le syndrome de Takotsubo

2-L'angor de Prinzmetal

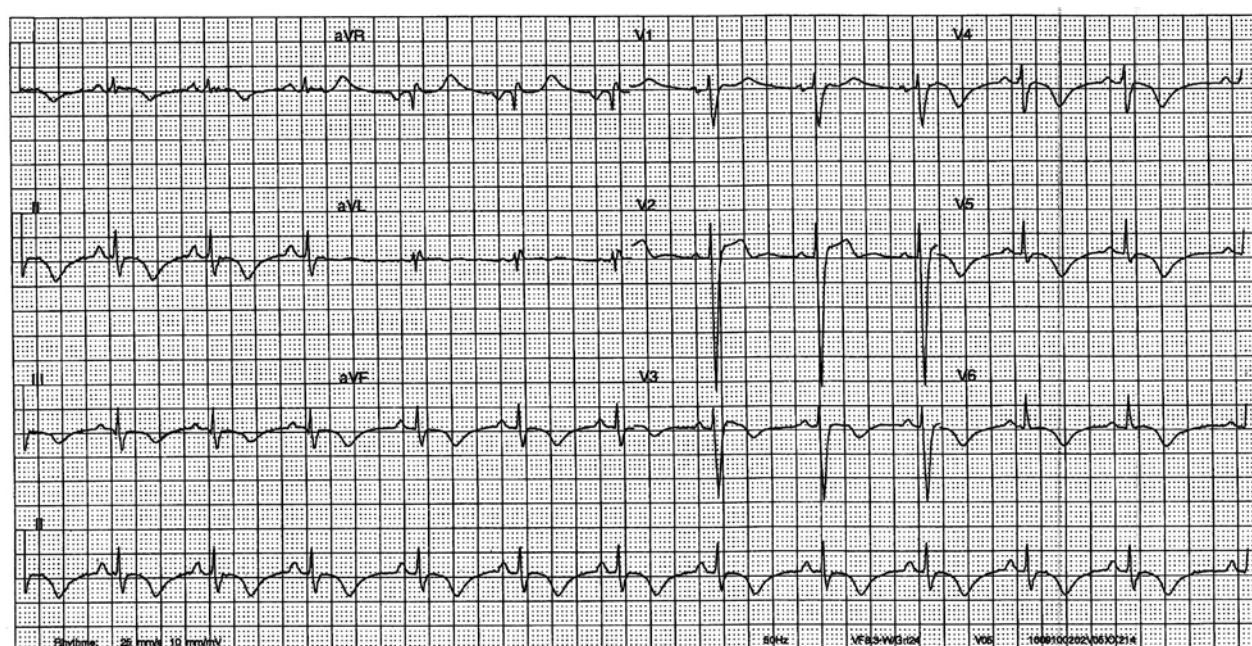
3-Le QT long congénital

4-La tachycardie polymorphe cathécolergique

Le premier syndrome coronarien aussi dénommé cardiopathie de stress a été décrit initialement au Japon en 1990 et correspond à une « sidération » myocardique aiguë faisant suite à la confrontation de l'individu (90% de femmes, d'âge moyen de 65 ans) à une situation intensément angoissante (agression, tremblement de terre, etc.). Elle se caractérise par une dysfonction ventriculaire gauche parfois sévère tout en épargnant les segments myocardiques basaux. L'ECG est généralement marqué par la présence d'une ischémie associant des sus et sous-décalages du segment ST dans le territoire de l'interventriculaire antérieure (*Tracé 1*). L'affection est généralement réversible, le patient retrouvant une fonction cardiaque correcte dans les jours qui suivent. La coronarographie est généralement sans particularité.

Tracé 1

ECG d'une femme de 72 ans ayant subi une agression à domicile. Rythme sinusal tachycarde, ischémie généralisée dans les territoires antéro-latéral et inférieurs.



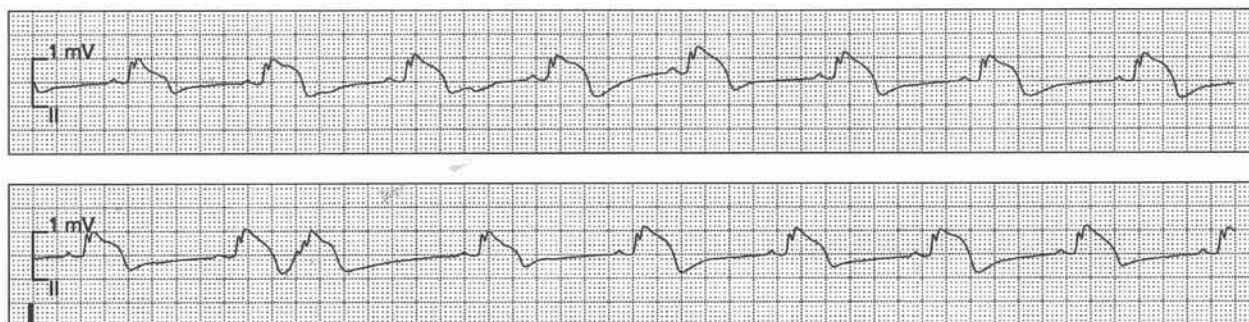
L'angor de Prinzmetal correspond à un spasme coronaire, plutôt nocturne survenant sur un segment artériel de dimension variable mais généralement le siège d'une lésion non significative (plaque d'athérome). Ce spasme présent surtout chez des fumeurs est de durée variable (généralement moins de 20 minutes), se déclenche parfois au stress et s'accompagne de douleurs thoraciques persistantes et typiques d'angor. L'ECG est généralement impressionnant et se caractérise par un sus-décalage majeur du segment ST comme illustré sur le *Tracé 2*. Bien que l'affection soit généralement de bon pronostic, des cas d'infarctus, de morts subites ont été rapportés. La prescription d'anticalcique reste efficace bien que certains patients ont tendance à récidiver leurs symptômes, ce qui pousse parfois à implanter un stent au niveau du segment spasmé.

Le long QT syndrome (LQTS) est rarement de cause génétique mais secondaire à la présence d'une

hypokaliémie, et/ou à la prescription de médicaments (antiarythmiques de classe III e. a.) allongeant fortement la durée de la période ventriculaire (QT corrigé >450 ms chez l'homme, 460ms chez la femme). Des mutations génétiques touchant les canaux ioniques transmembranaires potassiques ou sodiques peuvent occasionner un allongement significatif du QT/QTc sur l'ECG (*Tracé 3*). Il existe différents LQTS selon la mutation sous-jacente, avec des manifestations cliniques consistant généralement en syncopes, morts subites. Ces événements cliniques parfois dramatiques sont déclenchés par des épisodes de tachycardies polymorphes appelées torsades de pointes (TdP). Le LQT de type 1 se caractérise par des TdP précédées d'extrasystoles ventriculaires précoces et déclenchées par l'exercice et la stimulation adrénergique. Les TdP dans le LQT de type 2 sont plus fréquemment déclenchées par l'émotion, le stress (retentissement d'une alarme, radio réveil, klaxon).

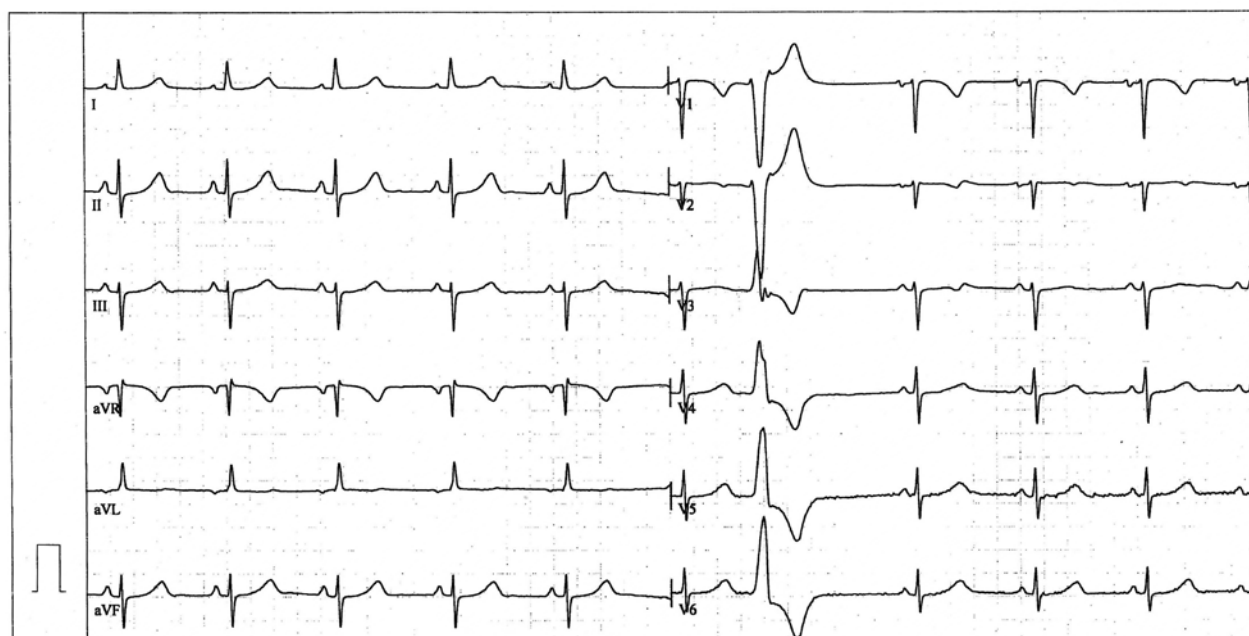
Tracé 2

Patient de 69 ans sous monitoring. Présence d'un sus-décalage majeur du segment ST dans un contexte d'angor de Prinzmetal.



Tracé 3

Patiente présentant un LQTS.



Les tachycardies polymorphes cathécolergiques sont rares et touchent principalement des sujets jeunes. De pronostic sombre, 30% de décès avant 40 ans en l'absence de traitement ce syndrome se caractérise par des tachycardies ventriculaires déclenchées par des stimulations adrénérergiques comme un exercice physique, des stimulations émotionnelles fortes. Sur le plan génétique, il s'agit de mutations de gènes codant pour les récepteurs à la Ryanodine du réticulum sarcoplasmique (gène RYR2).

ATTENTATS, CATASTROPHES NATURELLES, ÉVÉNEMENTS SPORTIFS ET PATHOLOGIES CARDIAQUES

Parfois des accidents cardiaques sont intimement liés à certains événements de l'actualité. En France les attentats de Charlie Hebdo ont eu des conséquences sur le taux des événements cardio-vasculaires enregistrés loin de Paris, comme à la Clinique Pasteur de Toulouse. Durant ce mois de janvier 2015, 346 personnes ont été admises dans l'unité de douleur thoracique de l'hôpital pour des plaintes angoreuses. Au total, 162 sujets ont été hospitalisés (63.2% d'hommes ; âge moyen de 71.8 ans), alors que les autres, tous indemnes de maladies cardiaques ont été renvoyés à leur domicile. En comparaison avec la même période 1 an plus tôt (07-09/01/2014) il s'agissait d'une augmentation de 78.4% du taux d'hospitalisation. Les raisons de ces hospitalisations étaient diverses, allant du STEMI à la mort subite cardiaque. La majoration importante des affections cardiaques consistait en :

- *Infarctus STEMI* : +180%
- *Infarctus NSTEMI* : +60.92%
- *Arythmies et morts subites* : +71.93%
- *Insuffisance cardiaque et autres conséquences cardio-vasculaire* : +86.67%

De façon étonnante, durant les 3 jours qui suivent les attentats (10-12/01/2015), le taux d'hospitalisation est réduit de façon significative (-46.15%, $p=0.004$) ce qui illustre l'effet aigu des attentats sur le taux d'affections cardiovasculaires des individus, parfois localisés à grande distance de l'événement. Cette première étude analysant l'impact d'attentats commis sur le sol européen est interpellante dans le sens où elle confirme le lien délétère qui existe entre les émotions fortes et le déclenchement d'une pathologie cardiaque. Ce stress est d'ailleurs mal détecté, et ses effets néfastes probablement sous-estimés. (2). Depuis lors, une étude évaluant l'impact des attentats en France sur les maladies cardiaques au niveau de tous les départements a été mise en place par le Gouvernement français. Les résultats ne sont pas encore connus.

D'autres faits d'actualité ont également causés de façon similaire des pathologies cardiaques. Lors de la première guerre du Golfe, Israël (Tel Aviv, région d'Haïfa) a été touché par des missiles lancés depuis l'Irak. Tirés essentiellement la nuit, aux trajectoires incertaines et visant les populations

civiles, ces missiles semaient la terreur parmi les habitants. Meise et al rapportait durant cette période d'instabilité une majoration importante (x2) des infarctus, et des morts subites extrahospitaliers (58%). (3).

En 2001, tout le monde se souvient de l'attaque du World Trade Center qui fit des milliers de victimes à New-York (NY). En dehors des victimes directes, cet événement aux répercussions planétaires a causé une importante majoration des infarctus (de presque 50%) dans les différents départements médicaux autour de NY. (4). Les catastrophes naturelles sont également des sources de stress imprévisibles et de fortes intensités. Les bons exemples sont les tremblements de terre. Ainsi en 1999, Taiwan était touché par des secousses sismiques. Douze sujets portaient des monitorings cardiaques au moment du tremblement de terre. On y a constaté une majoration brutale et importante du rythme cardiaque des patients et une majoration du ratio basse/haute fréquence (baisse de la variabilité sinusale). (5). Seuls certains des sujets traités par bêta-bloquants semblaient être épargnés par ces modifications physiologiques. Les bêta-bloquants ont donc probablement un effet protecteur. En 1994, Los Angeles est également touché par des ondes sismiques importantes. Vivre avec des secousses est quotidien dans cette région du monde traversée par la faille de San Andrea. La secousse de 4h31 du matin qui réveille en sursaut les habitants est plus forte que d'habitude. On observera en dehors des victimes directes retrouvées au milieu des décombres une majoration de 35% des infarctus. Quant aux morts subites cardiaques, ces dernières seront 6 fois plus nombreuses (4.6 ± 2.15 la semaine qui précède contre 24 le jour du tremblement de terre) ; la majorité des victimes présentait des facteurs de risque coronariens, étaient des hommes âgés de 68 ans en moyenne. A noter que durant les 2 semaines qui ont suivi le tremblement de terre, a été observé chez des patients cardiaques une majoration des chocs délivrés par leurs défibrillateurs implantables (6). Fait également observé après le WTC, avec une incidence d'arythmies ventriculaires malignes déclenchant le fonctionnement de défibrillateurs implantables de sujets américains 2.8 fois plus importante que durant les 8 mois qui précédaient. Cette majoration des arythmies a été observée durant une période de 30 jours. Les événements rythmiques ne touchaient pas que les New-Yorkais mais également des patients vivant à des milliers de kilomètres de là (Floride) (7).

Dans d'autres circonstances plus festives, le niveau de stress peut atteindre une très grande intensité chez le spectateur. Certaines compétitions sportives, aux enjeux planétaires sont sources d'émotions fortes, de stress et peuvent déclencher des syndromes coronaires aigus. L'exemple qui suit est assez démonstratif. La FIFA a organisé en 2006 la World Cup de football en Allemagne. L'événement s'est étalé sur plusieurs semaines du 9 juin au 9 juillet. Cette manifestation sportive a donné l'opportunité d'évaluer son impact sur le taux d'événements cardiaques au sein de la population germanique. Lors de cette compétition, l'Allemagne a eu l'occasion de rencontrer 7 adversaires (Costa Rica, Pologne, Equateur, Suède, Argentine, Italie,

Portugal). L'Allemagne s'est inclinée contre l'Italie en demi-finale. Les observateurs ont noté durant cette compétition une association entre le nombre de syndromes coronaires aigus (STEMI et NSTEMI ; respectivement 2.49 (95% CI 1.47-4.23; $p<0.001$) et 2.61 (95% CI 2.22-3.08; $p<0.001$)), le nombre d'arythmies (3.07 (95% CI 2.32-4.06 ; $p<0.001$) et les matchs joués par la Mannschaft. Le quart de final contre l'Argentine fut un match intense et fut la rencontre associée au plus grand nombre d'événements cardiaques. Il est à noter que certaines phases de jeu étaient propices à déclencher des événements cardiaques comme le coup de sifflet pour un pénalty. Quant au profil de victimes, il rejoint ce qui a été décrit dans d'autres études : sexe masculin, d'âge moyen (65 ans) qui dans 47% des cas était connu pour une maladie coronaire. (8).

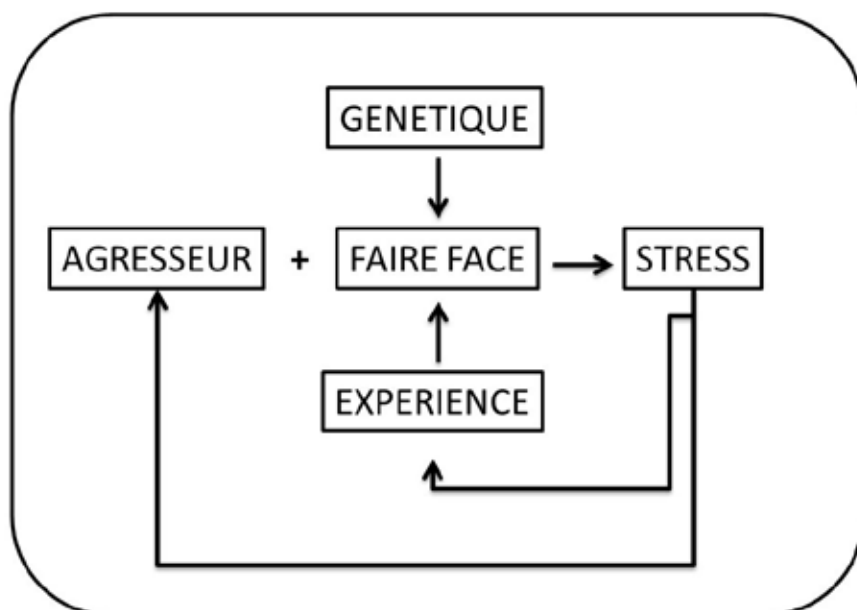
DU STRESS AUX PATHOLOGIES CARDIAQUES ET À LA MORT SUBITE : IMPLICATIONS DE MÉCANISMES NEURO-HORMONAUX

Il est reconnu que les facteurs majeurs favorisant les émotions fortes dans la société sont les catastrophes naturelles, les agressions et attentats. Selon le modèle de Lazarus (1966), par ailleurs développé par d'autres auteurs comme Frankenhaeuser en 1986, Kagan et Levi en 1974 (voir schéma) le stress psychologique est un processus qui ne reste pas isolé mais interagit avec d'autres systèmes anatomiques ou biologiques.

Au départ, il y a le déclencheur ou l'agresseur qui produit des changements physiologiques qui conduisent à la maladie. (9). L'individu répond au stress selon ses capacités, sa personnalité, ses expériences, sa génétique et d'autres dispositions diverses (soutiens, environnement, etc.). Les systèmes impliqués sont le système cardio-vasculaire, le cerveau et le système neuro-végétatif (ortho et parasympathique), et endocrinien (cortisol, adrénaline). Ces derniers médiateurs sont rapidement libérés dans l'organisme et permettent une réponse physique rapide. Il est reconnu que déjà un stress mental majore la fréquence cardiaque, la tension artérielle (surtout chez les hypertendus) ce qui en retour occasionne une majoration de la demande en oxygène, et rend propice la dégradation ou la rupture de plaques artérielles. Ce stress mental réduit l'apport en oxygène du myocarde particulièrement chez des sujets prédisposés présentant des facteurs de risque ou des antécédents coronariens. À l'inverse des sujets normaux, où le stress occasionne une réaction adaptée de l'organisme (comme une vasodilatation artérielle), les situations angoissantes ont un effet inverse sur les sujets malades ou présentant de l'athérosclérose (vasoconstriction). Cette vasoconstriction « survit » parfois au stress et peut perdurer plusieurs jours. Ainsi, chez les patients prédisposés comme les coronariens, un état de frustration, de tension, de tristesse peut doubler les chances d'observer de l'ischémie sur un monitoring Holter (10, 11). Cette observation est corroborée avec des expériences comme le simple fait de prendre la parole en public, situation redoutée de nombreux individus. Cette

Schéma

Niveaux d'interactions lors d'un stress. Adapté de Kagan et Levi, 1974 ; Theorell, 1991



situation parfois pénible est suffisamment angoissante que pour observer chez certains des modifications électrocardiographiques comme de l'ischémie myocardique. Cette ischémie peut être à son tour suffisamment intense pour provoquer des anomalies de la contractilité myocardique. Lorsque la situation stressante se répète, elle modifie le psychisme du sujet. Ce dernier présente un profil de risque à long terme qui devient inquiétant : développement d'une HTA, d'une obésité, d'une coronaropathie, ou d'un AVC. Ainsi, des personnes confrontées à des attentats gardent des souvenirs intenses de cette expérience effrayante. Aux USA, les conséquences du WTC ont occasionné chez plus de 30% des sujets ayant œuvré dans les décombres des syndromes anxieux

chroniques, de la dépression, sources secondairement d'affections cardiaques. Dans les cas les plus sérieux, il s'agit de syndromes post-traumatiques. Ces derniers sont connus depuis le Vietnam, où 15 % des hommes partis au combat en souffraient. Ce syndrome post traumatique nécessite au départ une exposition à un danger imminent avec menace de l'intégrité de la personne. Sur un plan purement physiologique l'exposition brutale à un stress intense provoque une cascade d'événements vasculaires, hormonaux ou hématologiques qui peuvent engendrer chez certaines personnes prédisposées des accidents vasculaires par occlusion artérielle comme décrits dans le tableau suivant :

CASCADE D'ÉVÉNEMENTS PHYSIQUES ET BIOLOGIQUES EN RÉPONSE AU STRESS AIGU

- ▶ Effets neuro-hormonaux
 - Majoration du cortisol
 - Cathécolamines : adrénaline (surrénales) et noradrénaline (système nerveux sympathique).
 - > Majoration du calcium intra-cellulaire (AMP cyclique, protéine kinase activée)
 - > Perturbation des courants potassiques
 - Accélération la dépolarisation cellulaire
 - Majoration des vitesses de conduction
 - Majoration de la glycémie (baisse de l'insuline).
 - Majoration de la Dopamine
- ▶ Cholestérol (acides gras libres) et corps cétoniques augmentés.
- ▶ Effets hématologiques
 - Agrégation des plaquettes (effet pro-thrombogène)
 - Majoration du fibrinogène
- ▶ Effets vasculaires
 - HTA et dysfonction endothéliale (baisse du NO, précurseur de l'athérosclérose)
 - Vasoconstriction (par stimulation des récepteurs alpha-1 avec majoration des résistances)
- ▶ Effets cardiaques
 - Tachycardisation (augmentation de la consommation en oxygène)
 - Occlusions coronaires : ischémie, infarctus
 - Pro-arythmie : extrasystoles, tachycardies supra et ventriculaires
 - Mort subite cardiaque

Sur le plan hormonal, cela s'explique par la sollicitation de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS). Lorsqu'il est actif, on observe une cascade d'événements hormonaux : sécrétion de catécholamines (axe neuronal), une activation de la CRH par l'hypothalamus, de la corticotrophine (corticotrophin-releasing hormone ou ACTH) produite par l'hypophyse (glande pituitaire antérieure). Cette dernière stimule les glandes surrénales et produit un relargage de cortisol. Celui-ci permet à l'individu de puiser dans ses réserves et lui fournit l'énergie nécessaire pour faire face au danger, au stress ; mais parfois quitte à développer des effets « néfastes » sur le plan cardio-vasculaire. A l'inverse des états de stress chroniques, un état d'anxiété aigu s'accompagne donc d'une stimulation brutale de cet axe hormonal. Son activation engendre divers événements cardio-vasculaires : tachycardie, élévation de la tension artérielle, et ischémie chez des sujets prédisposés. La formation d'un thrombus intra-coronaire suite à la rupture d'une plaque d'athérome et/ou vasospasme est à considérer comme le principal facteur responsable de la mort subite cardiaque et d'infarctus. Le stress par son action sur l'axe HPS contribue fortement à ce phénomène. L'activation des plaquettes, les anomalies de fibrinolyse qui s'y associent favorisent également la formation du caillot. La majoration des infarctus et AVC décès observés dans les suites d'un tremblement de terre au Japon (Hansin-Awaji) ou aux USA (Los Angeles, 1994). (12) s'accompagnaient d'une réduction de la fibrinolyse naturelle et d'une majoration des D-dimères. (13).

PRÉVENTION

Force est de constater que le stress vécu par l'individu est souvent sous-estimé, mal diagnostiqué. Hors, il est bien présent et corrélé avec les faits d'actualités. Pour les victimes des attentats de Bruxelles, Maggie De Block a proposé un soutien psychologique en vue de soigner leur stress post traumatique. Des actions similaires ont été mises en place pour les équipes de secours qui sont intervenues lors des attentats (14). Des campagnes de sensibilisation seraient bénéfiques à plus grande échelle. L'information au grand public fait en effet défaut. Sur le site [belgium.be](http://www.belgium.be/fr/sante/risques_pour_la_sante) (informations officielles du gouvernement, disponible en ligne au http://www.belgium.be/fr/sante/risques_pour_la_sante), les risques pour la santé sont décrits : grippe, SARS, fièvres hémorragiques, ozone, chaleur, ... mais aucunes mentions des risques cardiaques après attentats. Sur le site [ibZ Crisiscentrum](http://www.ibzcrisiscentrum.be), une rubrique « faire face à des événements choquants » a vu le jour, sans mentions des conséquences cardiaques. (15).

Sur le plan médical, il est important de souligner que la majorité des victimes sont porteurs d'affections cardiaques parfois non diagnostiquées. Le bénéfice des bêta-bloquants a été parfois observé mais jamais de façon prospective. (5).

EN CONCLUSION

Le stress aigu et intense peut chez certains individus prédisposés causer des dommages cardiaques sévères comme un infarctus, une mort subite cardiaque. Parmi les stress, le terrorisme et les menaces djihadistes qui touchent l'occident sont autant de situations de stress qui modifient les habitudes des citoyens et les poussent à vivre dans des états de vigilance accrue. Les conséquences cardiaques de ces attentats ont été étudiées aux USA, en France et démontrent qu'au-delà des victimes directes, le climat de terreur vécu par la population, et qui séjourne parfois à des milliers de kilomètres des lieux sinistrés augmentait de façon très significative le risque cardiovasculaire. Si le point final est un infarctus, une mort subite, il existe en amont une interaction complexe entre facteurs psychologiques, physiques et biologiques qu'il est important de comprendre. Des mesures préventives doivent être discutées.

RÉFÉRENCES

1. OMS, Centre des Médias, Maladies cardiovasculaires. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>
2. Francesco Della Rosa *et al.* We are Charlie: emotional stress from "Charlie Hebdo Attack" extensively relayed by media increase the risk of cardiac event. *Clin Res Cardiol* 2016.
3. Kark JD, Goldman S, Epstein L. *et al.* Iraqi missile attacks on Israel. The association of mortality with a life-threatening stressor. *JAMA* 1995 Apr 19;273(15):1208-10.
4. Allegra JR, Mostashari F, Rothman J, Milano P, Cochrane DG. Cardiac events in New Jersey after the September 11, 2001, terrorist attack. *J Urban Health* 2005 Sep;82(3):358-63.
5. Huang JL, Chiou CW, Ting CT, Chen YT, Chen SA. Sudden changes in heart rate variability during the 1999 Taiwan earthquake. *Am J Cardiol* 2001 Jan 15;87(2):245-8, A9.
6. Leor J, Poole K, Kloner R. *et al.* Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med* 1996; 334: 413-19.
7. Omer L Shedd. The World Trade Center Attack: increased frequency of defibrillator shocks for ventricular arrhythmias in patients living remotely from New-York City. *J Am Coll of Cardiol* 2004; 44:1265-7.
8. Wilbert-Lampen U, Leistner D, Greven S, Pohl T, Sper S, Völker C, *et al.* Cardiovascular events during World Cup soccer. *N Engl J Med* 2008 Jan 31;358(5):475-83. doi: 10.1056/NEJMoa0707427.
9. Source :http://ec.europa.eu/health/mental_health/eu_compass/reports_studies/stress_report_en.pdf
10. Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M, *et al.* Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA* 1997; 277: 1521-1526.
11. Gerin W, Pickering TG. Association between delayed recovery of blood pressure after acute mental stress and parental history of hypertension. *J Hypertension* 1995; 13: 603-610.
12. Kario K, Ohashi T, on behalf of Tsuna Medical Association. After major earthquake, stroke death occurs more frequently than coronary heart disease death in very elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 537-538.
13. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Yamamoto A, Shimada K. Earthquake-induced potentiation of acute risk factors in hypertensive patients: possible triggering of cardiovascular events after a major earthquake. *J Am Coll Cardiol* 1997; 365: 29: 926-933.
14. Information lue le 25 septembre 16 : <http://www.health.belgium.be/fr/news/soins-medicaux-soutien-psychologique-et-infos-pour-les-victimes-et-les-personnes-concernees-par>.
15. Information lue le 25 septembre 16 : <http://crisis-centrum.be/fr/attentats-2203>.
16. Au même titre que les facteurs de risque conventionnels, le stress aigu peut causer des affections cardiaques sévères comme un infarctus ou une mort subite. Ce risque est peu connu, sous-estimé et doit faire l'objet de la mise en place de mesures spécifiques (campagnes de sensibilisation par exemple) pour être détecté, et traité au même titre que l'HTA, le diabète, le cholestérol, le tabagisme.
17. Similarly, to standard risk factors, acute stress may result in serious cardiovascular events like myocardial infarction or sudden death. Given that this risk factor is not well-known and rather underestimated, sensibilization campaigns should be implemented to enable us to better identify these stress factors and treat them appropriately, in the same manner as we treat hypertension, diabetes, cholesterol, and smoking.

CORRESPONDANCE

Pr. CHRISTOPHE SCAVÉE

Responsable de l'Unité de Rythmologie
Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles



Revue du Secteur des Sciences de la Santé
de l'Université catholique de Louvain

Abonnement 2017

WWW.LOUVAINMEDICAL.BE

**Votre outil online
d'information**



Emportez votre revue partout grâce à notre **application mobile** (iOS, Android).

PRATIQUE

Télécharger des articles, consulter nos numéros sous forme de brochure, nos actualités scientifiques ou encore estudiantines.

INTERACTIF

Accéder aux programmes des congrès et actualités des cliniques universitaires UCL.

Aidez Louvain Médical à poursuivre sa mission d'information et de formation en vous abonnant ou en faisant un don

Abonnement

Etudiants, maccs 1^{re} et 2^e année :

accès en ligne.....gratuit
revue papier.....55 € TVAC

Pensionnés :

revue papier + revue électronique +
application mobile.....55 € TVAC

Médecins :

revue papier + revue électronique +
application mobile.....110 € TVAC
Abonnement online uniquement : site
internet + application mobile.....95 € TVAC

Cotisations déductibles fiscalement

à verser au compte de Louvain Médical, avec en
communication « abonnement 2017 »

IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

Dons

À verser à La Fondation Louvain, communication
« Don Louvain Médical »

BE29 2710 3664 0164
BIC : GEBABEBB

*Les dons de 40 € ou plus donnent droit à une
réduction d'impôt.*



Contact

Isabelle Istasse

Av E. Mounier 52/B1.52.14

B-1200 Bruxelles - Belgique

Tél. : 02-764 52 65 - Fax : 02-764 52 80

Isabelle.Istasse@uclouvain.be

www.louvainmedical.be

Président : Martin Buysschaert

Rédacteur en chef : Cédric Hermans

Trésorier : Daniel Vanthuyne

14e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie

Samedi 18 mars 2017
Auditoire Roi Baudouin B
Avenue Mounier à 1200 Bruxelles
Programme préliminaire



09h15 – 10h05 Session d'endocrinologie : Pathologie surrénalienne (partie I)

(accréditation demandée en rubrique Ethique-Economie)

Dosage du cortisol plasmatique : utilité et pièges diagnostiques.

Pr. Damien Gruson (Service de Biochimie Médicale, Cliniques universitaires Saint-Luc)

Pilosité précoce chez l'enfant : quand faut-il s'inquiéter ?

Pr. Véronique Beauloye (Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Cliniques universitaires Saint-Luc)

10h05- 10h45 Grande Conférence d'Endocrinologie

Nouveaux mécanismes dans le syndrome de Cushing d'origine surrénalienne.

Pr. Hervé Lefebvre (CHU de Rouen, France)

11h15-11h55 Session d'endocrinologie : Pathologie surrénalienne (partie II)

(accréditation demandée en rubrique Ethique-Economie)

Du bon usage des glucocorticoïdes en pratique clinique.

Pr. Dominique Maiter (Service d'endocrinologie et nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc)

L'Association Surrénale belge : rôle dans une meilleure compréhension de la maladie d'Addison.
(orateur à déterminer)

11h55 – 12h45 XXIIIème Lecture A.E. Lambert

Le pancréas artificiel à portée de main, mythe ou réalité ?

Pr. Eric Renard (CHRU de Montpellier, France)

14h-14h40 Grande Conférence de Diabétologie

Traitement du diabète de type 2 par pompe à insuline : pour quels bénéfices ?

Pr. Yves Reznik (CHU de Caen, France)

14h40-16h15 Session diabète :

Actualités diagnostiques et thérapeutiques dans la prise en charge du pied diabétique
(organisateur : Pr. Bernard Vandeleene)

Aspects généraux, infectieux, radiologiques et interventionnels + table ronde

Orateurs à déterminer

Inscription : 40,00 € livre des conférences & lunch inclus - Gratuit pour les étudiants et MACCS

Informations : Roxane Lecocq - Service Endocrinologie & Nutrition - Avenue Hippocrate 10 – 1200 Bruxelles
(02/764 54 74 2 02/ 764 54 18 - roxane.lecocq@uclouvain.be

DIRECTIVES AUX AUTEURS

Français

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal.

Tout article soumis à Louvain Médical fera l'objet de lectures et avis d'experts qui seront transmis à l'auteur responsable pour suite utile. La décision finale d'acceptation revient au Rédacteur en chef.

Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

www.louvainmedical.be



La revue Louvain Médical est répertoriée dans le moteur de recherche d'Elsevier (Scopus) et Google Scholar.

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles.

Tél. 32 2 764.52.65

Fax. 32 2 764.52.80

Ils seront transmis par e-mail à
isabelle.istasse@uclouvain.be

Les titres français et anglais seront accompagnés de **mots-clefs** et « **key words** » et sera suivi du **prénom et du nom du ou des auteurs**. On mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s) ainsi que la date de réception et d'acceptation de l'article.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne **1.5**, paginé et soumis par e-mail.

- Il sera accompagné d'un **résumé circonstancié de 100 mots maximum** et d'un abstract **anglais** scientifique et structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre **de manière courte et télégraphique** (petit encadré) à deux questions :
 1. Que savons-nous à ce propos ?
What is already known about the topic?
 2. Que nous apporte cet article ?
What does this article bring up for us?
- Il contiendra (en fin de texte) un encart de « **Recommandations pratiques** » (3,4 lignes).

Les **tableaux, graphiques et figures** suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.

Les **photos** devront être enregistrées *sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI*, et envoyées par e-mail.

Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.

Les **références bibliographiques (maximum 15 pour un case report; 20 pour un article original)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

Les articles seront cités selon les règles de l'*Index Medicus*. On ne citera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple : Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med* 2014; 133 (9): 634-638.

Citations de livres : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

Les références des adresses Internet doivent être fiables et de haute qualité scientifique.

Les éventuels **conflits d'intérêt** doivent être signalés en fin de texte.

Pour les **articles de recherche**, l'auteur devra mentionner avoir respecté les principes relatifs au bien-être du patient, conformément à la Déclaration d'Helsinki, la loi du 22.08.2002 relative aux droits du patient et la Loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations sur la personne humaine.

DIRECTIVES AUX AUTEURS

English

www.louvainmedical.be

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

Each article submitted to Louvain Medical will undergo a peer review process conducted by an expert panel, the results of which will be sent to the authors. The final decision to publish the article rests with the editor at all times.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

Louvain Médical is indexed in the search engine of Elsevier (Scopus) and Google Scholar.



The title in French and English are to be accompanied by **keywords** and followed by **the authors' first-name and then surname**. The department or laboratory in which the author(s) work(s) is to be mentioned in a footnote.

The text is to be typed in **1.5** line spacing, the text will be typed without particular layout, paginated and submitted by email.

- It is to be accompanied by **a detailed summary in French of no more than 100 words and by a structured abstract in English**, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write **a telegraphic-style summary of a few lines**, answering the following questions:
 1. What is already known about the topic?
Que savons-nous à ce propos ?
 2. What does this article bring up for us?
Que nous apporte cet article ?
- It is to contain a **"Practical Recommendations"** insert of three to four lines at the end of the text.

The **tables, graphs and figures** followed by their legend are to be reproduced on separate pages.

Photos are to be saved in **JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution**, either on CD-ROM or sent by email.

NB: images taken from the internet will not be of good quality.

Bibliographical references (maximum 15 for a case report; 20 for an original article) are to be numbered **by order of appearance** in the text.

Articles are to be cited according to the rules of the *Index Medicus*. Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Example: Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med* 2014; 133 (9): 634-638.

Citing books: Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citing chapters: Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

References of internet addresses must be reliable and of a high scientific standard.

Any **conflicts of interest** must be reported at the end of the text.

For **research articles**, authors are to state that they have complied with the principles relating to the well-being of patients

in accordance with the Declaration of Helsinki, the Belgian law of 22 August 2002 on the rights of patients, and the Belgian law of 7 May 2004 on experiments on human beings.

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent
to Professor C. Hermans

Editor-in-chief
of Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles.

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from
isabelle.istasse@uclouvain.be

Pour vos patients atteints de diabète de type 2

Forxiga®	Prix public TVA incluse
Forxiga® 10 mg 28 compr.	45,76 €
Forxiga® 10 mg 98 compr.	141,51 €

forxiga®
(dapagliflozine)

UNE NOUVELLE FAÇON DE
CONTRÔLER L'HYPERGLYCÉMIE
AVEC DES BÉNÉFICES ADDITIONNELS*, 1-5

Bénéfices additionnels*

Réduction puissante de l'HbA_{1c}^{1,2}

Perte de poids¹

Diminution de la pression artérielle¹

> 1.000.000
AVEC
forxiga®
(dapagliflozine)
de patients traités

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique "Effets indésirables" pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT: Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Forxiga 5 mg: chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 25 mg de lactose anhydre. Forxiga 10 mg: chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP.

3. FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimé pelliculé (comprimé). Forxiga 5 mg: comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec «5» gravé sur une face et «1427» gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg: comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec «10» gravé sur une face et «1428» gravé sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES.

4.1. Indications thérapeutiques: Forxiga est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en Monothérapie: Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. Association thérapeutique: En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" et "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations).

4.2. Posologie et mode d'administration: Posologie: Monothérapie et association thérapeutique: La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP et "Effets indésirables"). Populations particulières: Insuffisance rénale: L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m², voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP, "Effets indésirables", "Propriétés pharmacodynamiques" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Aucun ajustement de la posologie n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Sujets âgés (> 65 ans): En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Aucune expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée. Population pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers.

4.3. Contre-indications: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients" du RCP.

4.4. Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité: Dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline (voir Hypoglycémie ci-dessous). Liste tabulée des effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo: Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations: Fréquent: Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées^{1b,c}; Infection des voies urinaires^{1b,d}. Peu fréquent: Infection fongique. Classe de systèmes d'organes: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent: Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline); Peu fréquent: Déplétion volémique^{1e,g}. Soif: Rare: Acidocétose diabétique; Classe de systèmes d'organes: Affections du système nerveux: Fréquent: Sensations vertigineuses. Classe de systèmes d'organes: Affections gastrointestinales: Peu fréquent: Constipation; Sécheresse buccale. Classe de systèmes d'organes: Affections musculosquelettiques et systémiques: Fréquent: Douleur dorsale. Classe de systèmes d'organes: Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent: Dysurie; Polyurie¹. Peu fréquent: Nycturie. Altération de la fonction rénale^{1h}. Classe de systèmes d'organes: Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquent: Prurit vulvaire^{1g}; Prurit génital. Classe de systèmes d'organes: Investigations: Fréquent: Augmentation de l'hématocrite; Diminution de la clairance rénale de la créatinine; Dyslipidémie. Peu fréquent: Élévation de la créatininémie^{1h}; Élévation de l'urémie; Perte de poids. Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours. Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations. La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés préférentiels: infection mycosique vulvovaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvovaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite. La déplétion volémique regroupe, par exemple, les termes recommandés préférentiels suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension. La polyurie regroupe les termes préférés suivants: pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30% pour dapagliflozine 10 mg versus 0,33% pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite < 55% ont été rapportées chez 1,3% des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4% des sujets recevant le placebo. La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était: cholestérol total 2,5% versus 0,0%; HDL cholestérol 6,0% versus 2,7%; LDL cholestérol 2,9% versus -1,0%; triglycérides -2,7% versus -0,7%. Voir la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP. Rapportés chez > 2% des sujets et chez > 1% des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez > 0,2% chez des sujets et > 0,1% chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Description de certains effets indésirables: Hypoglycémie: La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5%) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Dans une étude en association au glimepiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glimepiride (6,0% et 7,9%, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glimepiride (2,1% et 2,1%, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5% et 1,0% du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5% du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3% et 53,1% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0% et 41,6% des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémisant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8% des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémisant et chez 3,7% des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémisant. Déplétion volémique: Des effets associés à une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1% et 0,7% des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2% des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées: Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5% et 0,6% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4% et 1,2% pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Infections des voies urinaires: Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7% versus 3,5%; voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Augmentation de la créatinine: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex: diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe ≥ 30 et < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% dapagliflozine 10 mg vs 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. Hormone parathyroïdienne (PTH): De faibles augmentations du taux de PTH dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans. Tumeurs malignes: Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,50%) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50%), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagénicité dans les données animales (voir rubrique "Données de sécurité préclinique" du RCP). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation. Population spécifique: Patients âgés (> 65 ans): Chez les patients de > 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7% des patients traités par dapagliflozine et 3,8% des patients traités par placebo (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de > 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volémique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7% et 0,8% des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles; Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@afmps.be; Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg; Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Suède. 6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Forxiga 5 mg: EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg: EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. 8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE: 04/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Références: 1. RCP Forxiga®, dernière version. - 2. Inzucchi SE et al, Management of Hyperglycemia in Type 2 diabetes 2015: a patient centered approach. Diabetes Care 2015;38:140-149. - 3. Bailey C, Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. Trends in Pharmacological Sciences, February 2011, Vol. 32, No. 2. - 4. Wright EM, Am J Physiol Renal Physiol 2001;280:F10-18. - 5. Gerich, JE, Diabetes Obes Metab 2000;2:345-50. - 6. IMS Health data, March 2016. Forxiga® n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'obésité ni de l'hypertension. Le changement de poids était un critère d'évaluation secondaire dans les essais cliniques. Versus placebo.



AstraZeneca