

# réalités

n° 339

CARDIOLOGIQUES



**Le billet du mois de F. Diévert**

**La cigarette électronique : un bon substitut à la cigarette ?**

**Comment prescrire une activité physique à un cardiaque âgé ?**

**Les pièges dans l'évaluation de la sténose carotidienne**

**Maladie coronaire et alcool**

**Traitement hormonal de la ménopause et risque cardiovasculaire**

# L'évolution des prothèses EDWARDS dans le traitement chirurgical des valvulopathies

Depuis 60 ans, Edwards Lifesciences s'engage à favoriser l'innovation en chirurgie cardiaque au travers de collaborations avec nos chirurgiens partenaires. Notre dernière valve chirurgicale INSPIRIS RESILIA en est la preuve : apporter une solution pour vos patients atteints de valvulopathie aortique.



**Première valve mécanique Edwards :**  
Starr-Edwards  
*(Ce dispositif médical n'est plus commercialisé)*



**Première Bioprothèse Péricardique Edwards :**  
Carpentier-Edwards  
PERIMOUNT



**Première valve chirurgicale intégrant le tissu RESILIA\* :**

## **Valve aortique INSPIRIS RESILIA**

Dotée de la technologie Edwards de préservation de l'intégrité, de conception semblable à la valve Carpentier Edwards PERIMOUNT Magna Ease<sup>1</sup>, et intégrant la technologie VFit pour permettre des futures potentielles procédures de « valve in valve »<sup>1\*\*</sup>

\* Aucune donnée clinique n'existe permettant d'évaluer l'impact à long terme du tissu RESILIA chez les patients. \*\* Se référer à la notice d'utilisation pour les mises en garde importantes relatives à la technologie VFit. Aucune donnée clinique existante ne permet d'établir la sécurité et l'efficacité du modèle 11500A dans le cadre des procédures "valve-in-valve". La technologie VFit est disponible dans les tailles de 19 à 25 mm.

1. Notice d'instruction INSPIRIS ref 11500A.

**Pour usage professionnel. Veuillez lire attentivement les instructions figurant dans la notice fournie avec les produits, notamment pour une information complète concernant les indications, contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi et effets indésirables.**

Le marquage CE est apposé sur les dispositifs Edwards présents sur le marché européen puisqu'ils sont conformes aux exigences essentielles mentionnées à l'article 3 de la directive relative aux dispositifs médicaux 93/42/CEE.

La valve aortique INSPIRIS RESILIA (6 tailles : 11500A19, 21, 23, 25, 27, 29) est un dispositif médical de classe III (O.N : CE0344 Dekra Certification B.V) destiné à être utilisé comme valve cardiaque de remplacement et indiqué pour les patients dont la prothèse valvulaire aortique ou la valve aortique native doit être remplacée. Mandataire : Edwards Lifesciences Services GmbH.

Edwards, Edwards Lifesciences, le logo E stylisé, Carpentier-Edwards, INSPIRIS, INSPIRIS RESILIA, Magna, Magna Ease, PERI, PERIMOUNT, PERIMOUNT Magna, RESILIA, Starr-Edwards et VFit sont des marques d'Edwards Lifesciences Corporation.

© 2018 Edwards Lifesciences Corporation. Tous droits réservés. EF8421/08-18/HVT

**Edwards Lifesciences SAS** • Immeuble Gershwin, 1 rue Arnold Schoenberg 78280 Guyancourt • +33 (0)1 30 05 29 29 • RCS Versailles B 429 487 507



**Edwards**

## ■ Billet du mois

# Et en même temps

## À propos du déremboursement des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer

*“Comme tout programme de recherche qui mobilise plus de deux chercheurs, la philosophie morale expérimentale est divisée en plusieurs courants.”*  
 ~ R. Ogien, in “L’influence de l’odeur des croissants chauds sur la bonté humaine et autres questions de philosophie morale expérimentale”, éditions Grasset & Fasquelle, 2011.



**F. DIÉVART**  
 Clinique Villette, DUNKERQUE.

**D**epuis le 1<sup>er</sup> août 2018, les quatre médicaments ayant une indication thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer ne sont plus pris en charge par la solidarité nationale. En d'autres termes, ils ne sont plus remboursés par la Sécurité sociale.

Cette mesure a fait l'objet d'un important relais médiatique exprimant parfois de façon très tranchée diverses opinions traduisant plusieurs courants de pensée, contradictoires et semblant irréconciliables. Cela rend compte de la complexité du problème qu'elle soulève où se mêlent et s'entremêlent des enjeux scientifiques, politiques, économiques et sociétaux mais aussi... de grandes convictions.

Dans ce billet, par le jeu de l'utilisation régulière de l'expression “*et en même temps*”, nous souhaitons mettre en avant quelques-uns des éléments de la complexité et de la problématique de la mise à disposition des médicaments, dont la politique du médicament dans un pays n'est qu'un des aspects.

Nous ne distinguerons pas ici la maladie d'Alzheimer de ses formes apparentées, comme la maladie des corps de Lewy par exemple. Nous n'aborderons pas non plus la controverse concernant la réalité de cette maladie apparue avec les propos du Pr Peter Whitehouse, neurologue à l'Université d'État de Pennsylvanie (États-Unis), lequel a déclaré il y a une dizaine d'années : “*Il n'existe aucun moyen accepté par tous pour différencier la maladie d'Alzheimer du vieillissement normal, ce qui rend chaque diagnostic seulement 'possible' ou 'probable' et chaque cas individuel hétérogène et unique dans son évolution.*” Et ce, bien que ce mode d'analyse de la maladie puisse potentiellement expliquer le problème auquel fait face le dossier des médicaments la ciblant.

Enfin, nous n'analyserons pas la valeur et la portée des essais cliniques ayant évalué les traitements de la maladie d'Alzheimer, ne faisant qu'en rapporter ce qu'en disent les divers protagonistes de la controverse en cours.

### ■ Préambule sémantique

#### 1. L'expression “*et en même temps*”

D'après les dictionnaires, l'expression “*en même temps*” possède deux sens. Le premier exprime une similitude et est employé comme synonyme de “simultanément”.

## I Billet du mois

Le second, populaire, signifie “cependant”, “toutefois”, “en revanche” et marque donc une opposition. C’est à ce second sens qu’il est fait appel dans ces lignes mais, en même temps, en utilisant parfois le premier sens pour des raisons logiques et non contradictoires.

### ● “*Et en même temps*”, tel qu’en la pensée d’Emmanuel Macron

Cette expression a été popularisée depuis 2 ans car elle a été régulièrement employée par le président de la République, Emmanuel Macron, tant lors de sa campagne électorale de 2016-2017 que depuis son élection. Lorsqu’il lui a été reproché que l’utilisation régulière de cette expression constituait une sorte de tic de langage, Emmanuel Macron en a pleinement assumé l’usage et a indiqué qu’il continuerait à l’utiliser. Pourquoi ? Probablement parce que son usage correspond à son mode de pensée qui souhaite prendre en compte les divers aspects et dimensions de chaque problème abordé, faisant qu’un seul aspect ne peut le résumer. Ainsi, pour Michel Le Séac’h (auteur en 2015 d’un livre intitulé *La petite phrase* aux éditions Eyrolles), les “*en même temps*” du président ont pour objectif de renvoyer à “*une résolution des contradictions*” et “*font le lien entre la thèse et l’antithèse, en une sorte de synthèse*”. Mais, pour comprendre l’attachement d’Emmanuel Macron à cette expression, mieux vaut le laisser s’exprimer : “*Je continuerai de le dire dans mes phrases et dans ma pensée, car cela signifie que l’on prend en compte des principes qui paraissaient opposés.*”

### ● “*Et en même temps*”, tel que dans le débat politicien

Pour les partisans d’Emmanuel Macron et/ou les adeptes d’un mode de pensée prenant en compte la complexité des problèmes, l’expression “*et en même temps*” signifie que chaque problème doit être analysé sous ses divers aspects avant de prendre une décision, et non

pas à la lumière d’une seule théorie pré-établie ou d’un seul intérêt particulier.

Pour ses opposants en politique, l’utilisation de cette expression est qualifiée, au mieux, d’être la marque d’une pauvreté linguistique et, au pire, d’être celle d’une pensée floue, d’une volonté de concilier des choses qui semblent irréconciliables et donc d’être la marque d’une certaine démagogie visant à “*satisfaire tout le monde sans trancher*”.

Ainsi, par exemple, il était amusant de lire récemment, dans *L’Express* du 20 juin 2018, que certains reprochent à Emmanuel Macron d’être “*autoritaire, cynique et ingrat*” alors qu’“*en même temps*”, il était écrit quelques lignes plus bas dans le même article “*tant que l’autorité ne vire pas à l’autoritarisme, que le cynisme exprime la prise en compte du réel, et l’ingratitude, le refus du clientélisme, tout va bien : les Français n’accepteraient pas un président Bisounours et sous influence*”.

Au passage, rappelons à ceux qui se réclament du gaullisme et qui “en même temps” reprochent à Emmanuel Macron un éventuel autoritarisme, cette phrase de Charles de Gaulle : “*J’ai entendu vos points de vue. Ils ne rencontrent pas les miens. La décision est prise à l’unanimité.*” Humour, prise en compte ironique voire cynique de la complexité ou autoritarisme ?

## 2. Alzheimer ou maladie d’Alzheimer ?

En 2008, un autre président, Nicolas Sarkozy, avait à de nombreuses reprises et publiquement utilisé l’expression suivante : “*Nous ferons d’Alzheimer une cause nationale.*” Par cette formulation, il avait donc éludé le terme de “maladie” pour ne prendre en considération que le nom “Alzheimer”, et cet usage semble se répandre. Cependant, en analysant la phrase de N. Sarkozy, on comprend en quoi l’usage de cette formulation est inadapté et pose problème : elle ne permet en effet pas de dire explicitement si

N. Sarkozy comptait glorifier une personnalité décédée, en l’occurrence Alois Alzheimer, ou s’il parlait de la maladie qui porte le nom de cette personnalité. Grammaticalement, le sens de sa phrase indique que seule la première hypothèse est valide, rendant compte d’un usage de la langue, ou pire d’un effet de mode linguistique, inapproprié à exprimer clairement une idée.

L’expression orale et écrite visant à exposer aussi précisément que possible des idées, nous utiliserons donc ici le terme “la maladie d’Alzheimer” même si un usage inadapté tend à le remplacer à tort par “l’Alzheimer”. Il paraît en effet utile de contrarier un usage, même très répandu, lorsqu’il est source d’ambiguïté. Ainsi, par exemple, je continue de dire (et non, “je continue à dire”, le “de” après “continuer” exprimant ainsi l’habitude alors que l’utilisation d’un “à” en place du “de” exprimerait la continuation d’une action en cours), “*je vais à Paris*” quand je me rends à Paris ou “*je travaille à Paris*” quand je travaille géographiquement à Paris, plutôt que d’utiliser les expressions devenues improprement d’usage courant, “*je vais sur Paris*” ou “*je travaille sur Paris*”. “Sur” voulant dire au-dessus, lorsqu’il est utilisé dans l’expression “*je vais sur Paris*”, devrait signifier que l’on y va en avion ou autre engin aéroporté et que l’on n’atterrisse pas, il n’a donc pas sa place.

Par ailleurs, si “sur” peut effectivement être employé après le verbe “travailler” utilisé dans une forme transitive, dire “*je travaille sur Paris*” signifie en fait que l’objet de mon travail est Paris et non que je travaille à Paris. En français, on peut ainsi “*écrire un article à Paris et, en même temps, sur n’importe quel sujet, notamment un article sur Dunkerque*” mais aussi “*écrire un article sur Paris, et en même temps, n’importe où, donc même à Dunkerque*”. Par ailleurs, si l’expression “*je travaille sur Paris*” ne permet pas de distinguer les deux sens appropriés à cette formulation, c’est-



**RESITUNE®**  
ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Le cœur a ses raisons  
que la raison approuve !

75 mg



Le seul  
comprimé  
d'aspirine  
en 75 mg<sup>(1)\*</sup>

100 mg



♥ **GALÉNIQUE EN FORME DE CŒUR**  
conçue pour faciliter l'observance, la mémorisation et l'appropriation du traitement

♥ **COMPRIMÉ DE PETITE TAILLE**  
facilite la prise

♥ **GASTRO-RÉSISTANT**  
prévient les effets irritants sur l'intestin<sup>(1)</sup>. Néanmoins, la tolérance gastro-intestinale de Résitune® n'a pas été démontrée formellement par des études cliniques<sup>(2)</sup>

♥ **CONDITIONNEMENT DE 30 ET 90 COMPRIMÉS**  
permet l'utilisation d'un pilulier

byagency

**INDICATIONS CHEZ L'ADULTE<sup>(1)</sup> :**

Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux  
Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable  
Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë  
Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal  
Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë

**STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE<sup>(2)</sup> :**

Prévention secondaire en dehors de la prise en charge de la phase aiguë du fait de sa formulation gastro-résistante induisant une libération différée de l'aspirine

**Remboursement Séc. Soc. 65% - agréé Collect.**

(1) Mentions légales Résitune® \* AMM à la date du 28/04/2015

(2) Avis de la Commission de la Transparence Résitune®, 4 novembre 2015



Pour plus d'information, reportez-vous au Résumé de Caractéristiques du Produit, ainsi qu'aux recommandations de bonne pratique de l'ANSM et de la HAS de juin 2012 sur le bon usage des agents antiplaquettaires (disponibles sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) et sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr))

Pour accéder aux mentions légales du médicament, suivez ce lien : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>, ou flashez ce code



## I Billet du mois

à-dire “je travaille sur Paris car je suis dans un avion au-dessus de Paris et en même temps ‘en train de travailler” ou “je travaille à Dunkerque et, en même temps, mon travail a pour objet Paris, je travaille donc bien sur Paris, mais à Dunkerque...”... elle ne peut grammaticalement pas exprimer le fait que l’on travaille à Paris.

### 3. Des médicaments de la maladie d’Alzheimer ou des médicaments de certains de ses symptômes ?

Les médicaments dont il est question dans ce billet sont souvent qualifiés de médicaments de la maladie d’Alzheimer. Il est toutefois possible que cette expression aille au-delà de ce que ces médicaments sont réellement. Ainsi, un des éléments importants de la controverse en cours est qu’il est reconnu que ces médicaments améliorent transitoirement et faiblement les fonctions cognitives, donc certains symptômes de la maladie, mais qu’ils ne retardent pas l’évolution de la maladie, appréciée entre autres par un critère simple bien que de déterminisme subjectif : la nécessité de placer le patient en institution.

De ce fait, si ces médicaments ne modifient pas l’évolution propre de la maladie, ils ne devraient pas être qualifiés de médicaments de la maladie d’Alzheimer, mais de manière sémantiquement plus adaptée, de “médicaments de certains symptômes de la maladie d’Alzheimer”. Cette dernière formulation aurait le mérite de ne pas faire croire abusivement qu’il existe un “traitement” efficace de la maladie d’Alzheimer si tel n’est pas le cas.

### I Historique d’une décision

#### 1. L’arrivée sur le marché

Les 4 médicaments concernés par la mesure de déremboursement effective au 1<sup>er</sup> août 2018 sont le donépézil, la rivastigmine, la galantamine et la mémantine.

C’est en 1997 que le premier médicament des symptômes de la maladie d’Alzheimer, le donépézil, a été commercialisé en France. La Commission de la Transparence (CT), rattachée à la Haute Autorité de santé (HAS) qui était alors l’Agence du médicament, lui avait attribué un service médical rendu (SMR) important permettant un remboursement à 65 %. Les trois autres médicaments ont été respectivement commercialisés en 1998 pour la rivastigmine, en 2000 pour la galantamine et en 2002, pour la mémantine.

En 2018, ces 4 médicaments sont disponibles sous forme de génériques et sont commercialisés sous 242 appellations ou formes différentes en prenant en compte les formes à libération prolongée, les différentes doses et les génériques.

#### 2. Les premiers doutes

En 2007, la première remise en cause de l’intérêt de ces traitements a été relativement discrète : au terme d’une nouvelle analyse des données actualisées concernant ces médicaments, la CT a soulevé des doutes sur leur efficacité réelle et donc sur leur utilité. Mais “en même temps”, elle a maintenu un SMR important à condition que la prise en charge des malades soit “globale”, en d’autres termes qu’elle ne se résume pas à la prescription d’un médicament.

En 2011, une nouvelle analyse des dossiers par la CT a abouti à un SMR “faible”, ce qui a permis de maintenir le remboursement mais à un taux réduit (15 % chez les patients non couverts par le dispositif d’affection longue durée ou ALD). Les conclusions de cette nouvelle analyse ont pris en compte le rapport bénéfice/risque de ces médicaments.

Concernant le bénéfice, il était indiqué que, si un effet minime et de courte durée et sur les symptômes cognitifs uniquement a pu être constaté dans certaines études, son imputabilité n’est pas démontrée. De plus, cet effet minime n’a

été constaté que chez certains patients et surtout il était de courte durée, n’ayant pas d’influence sur le délai d’entrée en institution. Cette analyse s’appuyait entre autres sur les résultats d’une revue systématique de l’efficacité du donépézil, de la galantamine et de la rivastigmine sur les symptômes psychologiques et comportementaux chez des patients à un stade de sévérité légère à forte (*Clinical Interventions in Aging*, juin 2008).

Concernant les risques, il était précisé que chez les personnes âgées recevant souvent de nombreux autres traitements, les risques d’interactions médicamenteuses sont élevés, et qu’en cas de prise d’anticholinestérasiques, un risque d’effets indésirables digestifs a été constaté. Sous anticholinestérasiques (*Rev Geriatr*, 2007) comme sous galantamine (*Ann Pharmacother*, 2008), un risque accru d’effets indésirables cardiovasculaires (bradycardie, syncope, hypotension, blocs auriculoventriculaires, arythmies, infarctus du myocarde) et neuropsychiatriques (vertiges, confusion, délire) a été documenté.

Donc, en 2011 déjà, il était conclu que ces médicaments procurent un bénéfice clinique modeste, partiel, transitoire, peu ou mal démontré et qu’ils exposent à des effets indésirables parfois graves.

#### 3. Le déremboursement en ligne de mire

En octobre 2016, lors d’une nouvelle analyse du dossier, la CT jugea que ces médicaments ont un “intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale” et elle indiqua donc “qu’ils n’ont plus de place dans le traitement de la maladie d’Alzheimer”. Cette procédure devait logiquement conduire à leur déremboursement à court terme.

L’avis de 2016 reposait sur les éléments déjà connus en 2011 et sur une nouvelle analyse spécifique des essais thérapeutiques pivots de ces molécules. Il a alors

été jugé que la méthode de ces études, montrant par ailleurs un faible effet positif et transitoire sur la cognition de certains patients, était biaisée car les sujets inclus étaient plus jeunes que ceux traités en pratique réelle et n'avaient que peu de comorbidités et de risques d'interactions médicamenteuses.

Cependant, allant contre l'avis de la HAS, la ministre de la Santé d'alors, Marisol Touraine, décida, comme cela lui était permis par la loi Bertrand de 2011, de maintenir le remboursement des médicaments des symptômes de la maladie d'Alzheimer. Elle justifia sa décision par le fait qu'il n'y avait pas encore d'option de prise en charge non médicamenteuse bien codifiée et qu'elle voulait que soit d'abord mis en place "un protocole de soins" pour ces patients dans le cadre d'une prise en charge non médicamenteuse.

Mais, "en même temps", certains ne manquèrent pas de souligner qu'il était politiquement difficile à la ministre de prendre une décision de déremboursement qui pouvait prêter à controverse alors que la campagne pour les élections présidentielles était en cours et que la ministre était un soutien affirmé du président en exercice, François Hollande, et ce, à une époque où il n'avait pas encore annoncé qu'il ne serait pas candidat.

Et, presque "en même temps", c'est-à-dire dans le mois ayant suivi la décision ministérielle, trois syndicats médicaux signataires de la Convention (la FMF, le Bloc et MG France), rapidement rejoints par le Collège de médecine générale (CMG), demandèrent aux médecins de ne plus prescrire ces médicaments. Ils indiquèrent que "la décision du ministère de la Santé avait été prise contre l'avis de la HAS, alors que le rapport bénéfice/risque de ces produits [...] est connu par la communauté médicale depuis des années". Ils précisèrent que, considérant ce qui était connu et avisé par la

HAS, c'est-à-dire un bénéfice clinique faible et un risque d'effets indésirables parfois graves, la prescription de ces traitements pouvait exposer, en cas de survenue d'un effet indésirable grave, à des conséquences médico-légales et, entre autres, à un procès en responsabilité civile. Le maintien de la prescription pouvait ainsi, selon le Dr Claude Leicher (président du syndicat MG-France), conduire à "un nouveau scandale de santé publique". L'on voit donc ici s'affronter "des principes qui paraissent opposés": le scandale potentiel du maintien d'une prescription jugée risquée et le scandale potentiel d'un déremboursement.

En 2017, au changement de gouvernement, la nouvelle ministre de la Santé, Agnès Buzyn, prit la décision du déremboursement. En août 2017, elle en informa les laboratoires pharmaceutiques commercialisant ces médicaments. Un de ces laboratoires annonça alors le retrait prochain de son médicament mais les trois autres demandèrent une nouvelle évaluation par la HAS.

Puis, alors que la décision d'Agnès Buzyn commençait à être divulguée, la ministre indiqua qu'avant d'annoncer le déremboursement, elle souhaitait attendre la publication, par la HAS, d'un guide sur un "parcours de soins et d'accompagnement adapté" pour les malades d'Alzheimer et ce, afin d'éviter que les patients et les familles ne se sentent abandonnés, attitude contribuant donc à retarder modérément les effets d'une décision déjà prise.

Et ainsi, lorsque les recommandations de la HAS pour la prise en charge de la maladie d'Alzheimer sans médicament furent publiées, l'annonce officielle du déremboursement des médicaments de cette maladie fut faite comme devant prendre effet le 1<sup>er</sup> août 2018. Cette mesure fit l'objet d'un arrêté du 29 mai 2018, portant radiation de spécialités pharmaceutiques, et fut publiée au *Journal Officiel* du 1<sup>er</sup> juin 2018.

"Et en même temps", si l'on compare l'environnement de la prise de décision de Marisol Touraine à celui de celle d'Agnès Buzyn, il était difficile à cette dernière de ne pas prendre une décision conforme à une préconisation de la Commission de Transparence, alors qu'elle avait été présidente du collège de la Haute Autorité de santé (2016-2017) avant son entrée au gouvernement.

#### 4. Les oppositions

Dès la décision de déremboursement officialisée, la plupart des médias se sont fait le relais des oppositions à celle-ci et parfois sans nuances. Ainsi, le public, partiellement et donc mal informé ou sujet à une information orientée, pour ne pas dire confronté à une presse d'opinion, a pu penser que tous les médecins de France étaient contre cette décision et, par là-même, a pu croire et comprendre que cette décision était essentiellement politique, pour ne pas dire économique, et qu'elle allait donc à l'encontre d'un bien commun sacré, la santé.

L'opposition à cette décision a pris plusieurs aspects dont certains, parmi les plus médiatisés, sont rappelés ci-après.

Cinq sociétés savantes et organisations professionnelles médicales (la Fédération des Centres Mémoire, la Fédération française de neurologie, la Société française de neurologie, la Société française de gériatrie et de gérontologie et la Société francophone de psychogériatrie et de psychiatrie de la personne âgée) ont protesté contre cette décision dans un communiqué de presse relayé par l'AFP et d'autres médias jugés sérieux comme *Sciences et Avenir*. Elles se sont opposées au déremboursement en indiquant notamment que si "l'amplitude d'effet" de ces médicaments est "modeste", leur effet a été "démonstré". Elles ont donc demandé qu'il y ait "un nouvel examen des résultats scientifiques réels (sic) des grandes études internationales avant de prendre une décision définitive qui isolerait la

## I Billet du mois

*France et, surtout, serait délétère pour les patients français et leur entourage”.*

Le 4 juin 2018, de nombreux médecins (neurologues, gériatres, psychiatres) des 28 Centres Mémoire de Ressources et de Recherche sur la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées (CMRR), ainsi que plusieurs sociétés savantes, associations professionnelles et associations de patients, ont envoyé à la ministre de la Santé une lettre ouverte pour se positionner contre le déremboursement des médicaments symptomatiques de la maladie d'Alzheimer.

Le Syndicat national des neurologues (SNN) a, de plus, demandé un “moratoire au déremboursement”, en précisant que la décision du déremboursement est “préjudiciable à la prise en charge de cette affection, tant pour les patients que pour leurs familles”, car les médicaments anticholinestérasiques “ont un effet indiscutable sur certains des symptômes”. Pour ce syndicat, le déremboursement “constitue une perte de chance pour les patients suivis en France, d'autant plus que ces produits restent reconnus dans les autres pays européens”, et ils s'inquiètent “des conséquences de cette décision qui risque également de favoriser la prescription de molécules bien plus dangereuses (sic) pour les patients (neuroleptiques ou autres sédatifs), voire de pratiques non validées”.

“En même temps”, une formulation indiquant qu'il existe des traitements “bien plus dangereux” n'indique-t-elle pas implicitement que les médicaments de la maladie d'Alzheimer ont une certaine dangerosité ? Et le SNN s'est dit prêt à “participer à une réévaluation de l'impact de cette décision”. “En même temps”, on notera dans cette dernière phrase, tout à la fois, l'ambiguïté d'une formulation où le mot “évaluation” semblerait plus adapté que celui de “réévaluation”, son manque de pertinence, car ce qui doit être le plus parfaitement évalué ce n'est pas l'effet de la décision

mais celui des traitements, et enfin, comme c'est de plus en plus souvent le cas, on notera l'usage d'un terme anglais “impact” à la place du terme français plus adapté “effet”.

Plusieurs médecins, représentants d'associations se sont par ailleurs exprimés sur les ondes radiophoniques et à la télévision pour clamer leur opposition à cette mesure et ce, parfois en des termes peu nuancés comme par exemple, un professeur de psychiatrie et de gériatrie à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris) qui a dit “on soumet une triple peine aux malades d'Alzheimer, qui est non seulement d'avoir une maladie terrible, mais en plus on leur dit que le traitement qu'on leur propose est dangereux et inefficace, et pour ceux qui voudraient quand même persister, ils vont devoir payer la note de leur traitement”.

Enfin, plusieurs requérants, comme l'Association France Alzheimer, mais aussi des neurologues et des gériatres, ont déposé un recours au Conseil d'État contre la décision de la ministre de la Santé.

“Et en même temps”, devant cette opposition fortement médiatisée, on en aurait presque oublié que certains médecins ont été très favorables à cette mesure et l'ont saluée comme étant bénéfique. C'est ainsi le cas, par exemple, du Collège national des généralistes enseignants (CNGE) qui a indiqué que “les quatre médicaments concernés exposent des patients fragiles à des risques inutiles, voire sévères, sans bénéfice cliniquement significatif” et que “le remboursement de ces médicaments a même déstructuré la prise en charge des malades, les ressources financières s'étant portées sur les médicaments et non sur l'environnement des patients et les moyens humains nécessaires”. Il a ainsi préconisé de mettre les ressources financières nécessaires aux approches non médicamenteuses ainsi qu'à l'environnement des patients et au développement des moyens humains.

## Les réactions au prisme du “Et en même temps”

### 1. La Commission de la Transparence (CT)

Le Pr Christian Thuillez, président de la CT, a assumé la décision de déremboursement en indiquant que “ces produits n'ont pas d'efficacité thérapeutique et (qu')ils présentent de tels effets indésirables, notamment cardiovasculaires, qu'il n'est plus raisonnable de les prescrire”. Il s'inscrit donc dans une appréciation du rapport bénéfice/risque de ces médicaments, conformément à la mission dévolue à la CT.

“Et en même temps”, le Pr Philippe Amouyel (CHRU de Lille), directeur général de la Fondation Plan Alzheimer (fondation de coopération scientifique à but non lucratif reconnue d'utilité publique et créée le 27 juin 2008 par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche) indiquait que “bien utilisés, ces médicaments avaient une certaine utilité. On avait de bons retours des patients et des familles”. Il s'inscrit donc dans une appréciation de l'utilité, probablement et implicitement reconnue comme utilité sociale, élément d'appréciation qui ne fait pas partie des missions de la CT.

Il y a donc ici deux logiques qui se contredisent lorsqu'elles ne sont pas concordantes : celle du rapport bénéfice/risque et celle de l'utilité sociale qui semble d'ailleurs être un des fondements implicites des oppositions au déremboursement. Quelle logique choisir ? Peut-on encore choisir entre ces deux logiques ? Et quelles sont les conséquences du choix qui sera fait ?

Il est évident que la logique choisie pour justifier le déremboursement a été celle de l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments puisque c'est celle dévolue à la CT. L'utilité sociale n'a été prise en compte qu'accessoirement et probablement au prisme d'une analyse politique par les divers ministres.

Et l'histoire a montré en quoi certains choix reposant sur l'utilité sociale ou sur certains intérêts particuliers ont parfois pu être regrettables.

C'est ainsi, au fil de scandales sanitaires (qu'ils soient réels ou émotionnels), que s'est pour partie élaborée la politique du médicament en France. C'est en effet dans le contexte de l'épidémie du sida et après le scandale du sang contaminé qu'il a été décidé, en 1993, d'éloigner de la tutelle de l'État les décisions concernant le médicament. Afin de garantir une expertise médicale, l'État a donc délégué une partie de ses prérogatives à une Agence du médicament créée à cette occasion. Et ce choix a été confirmé après de nouveaux scandales sanitaires (comme celui de la vache folle et celui de l'amiante...) par une loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Cette loi a créé l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps), dotée de pouvoirs de police administrative en matière de produits de santé destinés à l'homme et d'une expertise scientifique. Puis, en 2004, une loi a créé la Haute Autorité de santé (HAS), définie comme une autorité publique indépendante, à caractère scientifique, ayant comme fonction de coordonner les missions de plusieurs agences et de reprendre certaines activités de l'Afssaps.

En 2011, après le scandale du benfluorex (Médiator®), pour lequel un rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) avait indiqué que l'expertise des agences pouvait être sous influence, scandale suivi peu après par celui des prothèses mammaires PIP, la loi Bertrand a créé l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM) désignant par sa formulation l'importance apportée à la sécurité. Cette loi avait entre autres comme objectif de renforcer la pharmacovigilance et d'édictier des mesures de prévention des conflits d'intérêts.

Si la politique du médicament en France s'est progressivement et inéluctablement orientée vers la logique de prise en compte de leur rapport bénéfice/risque, on imagine mal que cette logique ne puisse pas être respectée : que n'entendrait-on pas si un risque potentiel associé à un traitement n'était pas suffisamment pris en compte par les autorités de santé et donc par les gouvernants ?

On comprend donc que la prise en compte d'une quelconque utilité sociale a été en quelque sorte progressivement exclue du processus de décision concernant la politique du médicament, et ce, au gré des scandales sanitaires et de leurs conséquences. Il est ainsi peu probable qu'un retour en arrière soit à l'ordre du jour. Parmi les conséquences de ce processus, on comprend aussi que le sort du remboursement de l'homéopathie est quasiment écrit et qu'il n'y a qu'une question de temps avant que le décret de 1984 de la ministre Georgina Dufoix permettant son remboursement perde sa validité.

Enfin, en matière d'utilité sociale, on peut rappeler cette phrase reproduite dans un quotidien de la presse écrite *“Car c'est un des arguments majeurs des pro-molécules. Selon eux, la prescription médicamenteuse est un élément 'structurant' de la prise en charge. C'est parce qu'il existe des molécules que patients et familles vont consulter. Ce qui permet ensuite d'engager une prise en charge plus large”* et *“en même temps”* rappeler un des propos du Pr Thuillez : *“Les patients et les familles doivent comprendre qu'il existe des thérapies non médicamenteuses. On ne les laisse pas seuls.”*

## 2. Le Leem

Par la voix de son président, Patrick Errard, le Leem (Les entreprises du médicament) a indiqué que *“en enlevant la prise en charge d'un médicament dont l'efficacité pourrait être jugée faible, il ne faut pas que ceci entraîne des reports de prescription sur d'autres molécules dont l'efficacité ne serait pas*

*forcément bien meilleure et la tolérance encore moins bonne”*.

*“Et en même temps”*, cette déclaration censée s'opposer au déremboursement semble en prendre acte et semble reconnaître implicitement, par sa formulation, que l'efficacité de ces traitements pourrait être jugée faible et donc qu'elle l'est potentiellement, et qu'ils pourraient poser des problèmes de tolérance, puisqu'un report de prescriptions vers d'autres médicaments pourrait être associé à une tolérance *“encore moins bonne”*.

## 3. L'association France-Alzheimer

*“Il semblerait [...] que dans la balance économique, la qualité de vie des personnes malades et de leurs proches ne pèse pas très lourd”* fut une phrase exprimée par un des représentants de l'association France Alzheimer. Cette argumentation comprend deux termes mis en perspective : balance économique et qualité de vie. Nous ne nous intéresserons ici qu'au premier, avec une question : quel est le coût réel des traitements des symptômes de la maladie d'Alzheimer pour la solidarité nationale et qu'est-ce que l'évitement de ce coût pourrait apporter à celle-ci ?

Le coût global de ces médicaments ne peut être connu si l'on envisage de prendre en compte les multiples paramètres nécessaires à son appréciation au-delà des coûts directs de médicaments comme, par exemple, les coûts évités et les coûts induits par leur surveillance. Toutefois, même le coût direct pour la solidarité nationale reste difficile à apprécier d'après les données disponibles. Ces dernières indiquent que ces traitements sont remboursés à 15 % et donc que le reste à charge pour les patients, n'étant pas couvert par l'ALD, revient aux assurances complémentaires ou mutuelles.

Dans ce contexte il a été indiqué que le coût des traitements de ce groupe

## I Billet du mois

avait été, pour la solidarité nationale, de 90 millions d'euros en 2015. Mais s'agit-il d'un calcul reposant sur le nombre de boîtes délivrées en 1 an multiplié par le coût de chaque boîte puis multiplié par 0,15 ? Ou s'agit-il d'un coût effectivement bien suivi et donc prenant en compte le remboursement de chaque boîte, soit à 15 % en l'absence d'ALD, soit à 100 % dans le cas où le patient est en ALD, ce qui est le plus souvent le cas dans cette maladie ?

Que mettre en regard du coût qui sera évité par le déremboursement ? L'augmentation d'une somme équivalente dévolue au financement des Ehpad ? La prise en charge financière des psychothérapies de soutien ? Une dotation aux collectivités territoriales dévolue aux budgets d'aide à la dépendance ? La possibilité de financer d'autres traitements à l'efficacité et l'utilité jugées plus importantes s'ils deviennent disponibles ? Le report de ce coût vers des médicaments innovants dans d'autres maladies, utiles, mais à prix élevé ? La diminution de la dette de la Sécurité sociale, c'est-à-dire une diminution temporaire ou une non-augmentation des charges sociales ?....

Comme on le voit, on peut mettre en regard deux notions, celle de balance économique et celle de qualité de vie mais, "en même temps", on peut aussi mettre en regard un coût substantiel qui pourrait ne pas être justifié du fait d'un service médical insuffisant et donc aussi peser sur la qualité de vie psychologique de certains et une masse financière mieux orientée vers des choix mieux adaptés.

La ministre de la Santé a, quant à elle, indiqué dans le magazine *Le Point* que la somme économisée par le déremboursement "sera dédiée aux équipes qui prennent en charge les malades d'Alzheimer : ça n'est pas une économie pour la Sécurité sociale, c'est un transfert vers des compétences humaines".

### 4. L'association France-Alzheimer (bis)

Cette association opposée au déremboursement a, par la voix de Joël Jaouen, son président, avancé l'argument suivant : "Cette décision, c'est aussi remettre en cause le travail des professionnels de santé, des neurologues, des médecins qui, depuis plusieurs années, prescrivaient ces médicaments à leurs patients, conscients des bienfaits sur ces derniers. Ils ne prescrivaient pas ces médicaments pour faire plaisir ou à titre compassionnel, voire pour éviter le désespoir du patient. Sachant que certains médicaments ont d'éventuels effets secondaires, jamais un médecin ne prendrait le risque de les prescrire sans être certain qu'il y a un bénéfice attendu, même modeste."

"Et en même temps", mais dès avril 2017, Claude Leicher, ex-président du syndicat MG-France, argumentait dans le journal *La Croix* : "Il est quand même étrange de considérer que le seul signifiant d'une consultation médicale est le médicament. Ce qui est bénéfique pour les patients, c'est d'abord de répondre à leur souhait de rester à domicile où ils ont tous leurs repères, avec un maintien de relations sociales et amicales. Certes, cela ne permet pas de guérir la maladie, mais cela ralentit l'évolution des troubles cognitifs."

### 5. Une neurologue spécialiste de la maladie d'Alzheimer

Lorsque la décision du déremboursement fut officielle, une grande station de radio a interrogé une neurologue, spécialiste de la maladie d'Alzheimer et opposée à la mesure. Un de ses arguments principaux contre cette mesure et repris en boucle par la radio fut : "Nous n'avons pas la preuve que ces médicaments sont inefficaces."

"Et en même temps", une telle formulation ne contribue-t-elle pas à reconnaître que "nous n'avons pas non plus la preuve que ces médicaments sont efficaces" ?

### 6. La lettre ouverte à la ministre de la Santé

La lettre ouverte adressée au ministre de la Santé par plusieurs médecins contient quelques éléments qui montrent "en même temps" les limites d'une telle démarche.

Ainsi, à la phrase "Nous sommes aussi extrêmement surpris des propos tenus (ou rapportés dans les médias) par des collègues qui ont eu à juger de ce dossier au sein de la Commission de Transparence, propos qui ne peuvent que susciter beaucoup d'interrogations sur leur impartialité", il peut "en même temps" être opposé, "mais quel est le degré d'impartialité" des signataires de la lettre ouverte ?

En écrivant, "Selon la communication de votre ministère, la mise en œuvre du déremboursement aurait été retardée jusqu'à la publication par la HAS en mai 2018 d'un Guide Parcours de Soins, qui constituerait le modèle d'une prise en charge idéale. Ce guide ne fait que rassembler toute une série de mesures et conseils pratiques que les Centres Mémoire et les équipes spécialisées ont élaborés et appliquent depuis des années", n'est-ce pas "en même temps" reconnaître que Marisol Touraine aurait donc fort bien pu suivre l'avis de la CT dès qu'il a été formulé en octobre 2016, sans attendre la publication du guide de la HAS ? Et donc reconnaître que la ministre a tenu compte, en quelque sorte, mais temporairement, de l'utilité sociale des traitements déremboursés ?

Un paragraphe de la lettre ouverte justifie d'être cité quasi-entièrement : "Enfin, nous souhaitons attirer votre attention sur une retombée indirecte, mais très préoccupante de votre décision : il sera souvent bien plus difficile, voire impossible, d'inclure des patients français dans des études internationales de médicaments novateurs (curateurs ou symptomatiques) de la maladie d'Alzheimer. Il est en effet fréquemment exigé que les

patients participants reçoivent de façon régulière l'un des médicaments reconus au plan international comme traitement de référence "standard of care" de la maladie, c'est-à-dire précisément ceux que vous venez de dérembourser. Outre la perte de chance pour nos patients de recevoir précocement un traitement pouvant être plus efficace, c'est la recherche clinique dans le domaine de la thérapeutique qui sera mise en péril dans notre pays, et ce à l'opposé de ce qui se construit ailleurs, en Europe et dans le Monde."

On imagine qu'une ministre qui est aussi un médecin universitaire ait pu être sensible à un tel argument qui a probablement aussi eu un certain retentissement auprès des médecins concernés par la recherche clinique. Et ce, même s'il contient une bizarrerie : "la perte de chance pour nos patients de recevoir précocement un traitement pouvant être plus efficace" qui semble vouloir dire qu'un patient inclus dans un essai clinique peut recevoir plus précocement un traitement efficace. Or, du fait du principe même des essais cliniques, ce patient peut "en même temps" tout aussi bien recevoir le placebo ou un médicament dont l'effet délétère sera démontré par l'essai thérapeutique : où est la perte de chance ?

Mais "en même temps", l'argument faisant du déremboursement une quasi-impossibilité de conduire une recherche clinique internationale, n'est-il pas un aveu de faiblesse des signataires et de leur manque d'adaptabilité à certaines situations, car on peut lui opposer plusieurs autres arguments qui en limitent la portée :

- Dans les essais cliniques internationaux pilotés par les États-Unis, il est souvent effectué des analyses en sous-groupes en fonction de l'origine ethnique des patients (caucasiens vs non caucasiens, noirs vs blancs et récemment même hispaniques vs non hispaniques) : or, des centres français ont régulièrement

inclus des patients dans de tels essais alors que la loi française ne permet pas de faire des statistiques sur les origines ethniques des citoyens. Un essai peut donc être conduit alors qu'il repose sur deux principes contradictoires.

- Il serait surprenant qu'un grand essai international d'évaluation d'un traitement potentiel de la maladie d'Alzheimer refuse de prendre en compte des centres d'investigation français au prétexte que les patients inclus dans ces centres ne reçoivent pas au moins un des quatre médicaments maintenant déremboursés. Dans ce cas de figure, il pourrait exister diverses solutions, différentes de celle de la crainte exprimée dans la lettre ouverte, comme par exemple, accepter par principe de tels patients, prévoir par un amendement la possibilité d'inclure des patients ne recevant pas de tels traitements eu égard aux politiques de santé en vigueur dans certains pays, fournir à titre gracieux ces médicaments aux patients dans le cadre du protocole de l'étude...

- Enfin et surtout, il est possible d'envisager une telle situation comme une occasion d'effectuer une analyse complémentaire de l'essai afin d'étudier l'interaction du traitement évalué dans celui-ci avec les traitements maintenant déremboursés. La France, en apportant une importante cohorte de patients ne prenant pas ces traitements permettrait qu'une telle analyse soit plus robuste... Et ainsi, un problème donné permettrait d'apporter une solution à un autre problème.

## 7. Le recours au Conseil d'État

Si plusieurs requérants ont déposé un recours au Conseil d'État contre la décision du ministre de la Santé, il est possible d'envisager que cette démarche traduise deux déterminations. La première est d'aboutir à l'abrogation de l'arrêté en ayant recours aux voies légales et la seconde est de vouloir faire croire au public, par cette démarche, que la décision prise du déremboursement

n'est pas fondée scientifiquement et qu'elle est injuste puisqu'elle peut être légalement contestée. Pour soutenir cette deuxième logique, on prendra comme argument ce que disait sur une station de radio le 30 juillet le directeur délégué de l'association France Alzheimer, Benoît Durand : "On a plusieurs preuves qui montrent que ces médicaments ont leur utilité, même modeste, notamment sur certaines maladies apparentées, comme la maladie à corps de Lewy."

"Et en même temps", s'ils poursuivent le deuxième objectif cité, les requérants semblent méconnaître un principe ayant cours chez les juristes : "Si le médecin n'a pas à dire le droit, le juriste n'a pas à s'ériger en médecin." Dès lors, en vertu de ce principe, et même si le Conseil d'État peut être amené à juger une affaire qui lui est soumise sur le fond en sus de le juger sur la forme, il est fort peu probable qu'il tranche ce débat médical et scientifique, et qu'ainsi il ne satisfasse au deuxième objectif cité, celui d'invalider scientifiquement la décision prise. Quant à satisfaire au premier objectif, si toutes les procédures légales ont été respectées et compte tenu du fait que le dossier sera essentiellement jugé sur la forme, il est peu probable, sans préjuger de ce que sera son jugement, que le Conseil d'État annule l'arrêté de déremboursement. En cas d'annulation de l'arrêté, il est par ailleurs probable qu'une procédure plus conforme sera adoptée pour valider légalement l'avis de la Commission de la Transparence et donc, en matière de fond, pour faire en sorte qu'une ministre respecte l'avis et donc la décision prise par une agence missionnée par l'État.

## ■ Conclusion

### 1. La priorité donnée à la balance bénéfique/risque

Ce qui est reproché aux médicaments de certains des symptômes de la maladie d'Alzheimer est, d'une part, de n'avoir

## I Billet du mois

démontré qu'un effet partiel et transitoire, essentiellement symptomatique, et de n'avoir pas démontré d'effet sur un critère objectif plus important concernant cette maladie comme, par exemple, la nécessité de recourir à une prise en charge institutionnelle. Et, d'autre part, d'exposer à des effets indésirables parfois graves même s'ils sont rares. Ces derniers effets ayant par ailleurs été mal évalués dans les études pivots car celles-ci ont été conduites chez des patients plutôt jeunes et avec peu de comorbidités.

En d'autres termes, un comité d'experts spécifiquement missionné dans le cadre d'une agence gouvernementale a pu juger, en son bon droit, que ces traitements ne modifient pas, ou pas suffisamment, le pronostic de la maladie d'Alzheimer et exposent à certains risques conduisant à ne plus devoir les faire rembourser par la solidarité nationale. Ce déremboursement est donc tout à la fois la conséquence d'une analyse du rapport bénéfice/risque d'un traitement par un comité d'experts et celui de la politique du médicament progressivement mise en place en France.

"*Et en même temps*", certains médecins, patients et acteurs concernés, tout en reconnaissant que ces médicaments sont à la fois des traitements symptomatiques et qu'ils ont un bénéfice clinique modeste, ont mis en avant leur utilité sociale avec comme argument le fait qu'ils retardent transitoirement la survenue de certains troubles cognitifs et donc qu'ils aident à la prise en charge initiale des patients et de leur famille, afin de ne pas les laisser dans le désarroi.

Mais on peut aussi penser que quelques médecins ont pu étendre, plus ou moins inconsciemment, la notion d'utilité sociale à celle de la place du médecin face à son patient. Ainsi, certains ont exprimé le fait qu'une telle décision de déremboursement, de par les arguments sur lesquels elle repose (bénéfice clinique modeste et dangerosité potentielle), remette en cause auprès des

malades et de leur famille la qualité et l'expertise des médecins ayant régulièrement prescrit ces traitements. Et toute remise en cause est toujours difficile à assumer au point d'être parfois le fondement de certaines convictions.

"*Et en même temps*", l'utilité sociale est une notion difficile à quantifier et à apprécier et peut être vue comme un jugement de valeur relevant de la philosophie morale. En la matière, et donc à une certaine appréciation de l'utilité sociale, il peut donc en être opposé d'autres comme : quelle est l'utilité sociale de traitements dont le bénéfice clinique est modeste et transitoire et qui exposent au risque de certains effets indésirables graves (argument implicitement contenu dans l'opposition exprimée par certains médecins lors du refus de déremboursement de ces traitements en 2016 par la ministre Marisol Touraine) ? Quelle est l'utilité sociale d'un traitement qui augmente les dépenses sociales sans apporter en regard de réel bénéfice clinique ? Quelle est l'utilité sociale d'un traitement qui s'additionne, et donc en quelque sorte prend du temps, dans une démarche de soins dont on reconnaît qu'elle est plus adaptée lorsqu'elle n'est pas médicamenteuse, en l'état actuel des acquis de la science ?...

### 2. En pratique

Face à l'évolution de la politique de santé en France, qui s'est en grande partie formée dans les suites de divers scandales sanitaires autrement plus préoccupants que la problématique des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer, le déremboursement de ces médicaments paraissait probable. Il est maintenant advenu. En filigrane, on peut aussi envisager que le déremboursement de l'homéopathie est probable et n'est plus qu'une question de temps.

La politique du médicament en France repose sur une évaluation aussi adaptée que possible du rapport bénéfice/

risque des médicaments par l'analyse des résultats d'une méthode d'évaluation scientifique, c'est-à-dire par l'analyse des essais thérapeutiques contrôlés. "*En même temps*", cette évaluation est obligatoirement soumise à une interprétation de sa valeur par des experts, même s'ils sont missionnés et censés être indépendants. Or, qui dit interprétation dit aussi subjectivité car tout humain, seul ou en groupe, est soumis à des biais cognitifs. Malgré cette limite, une politique du médicament est nécessaire et il semble préférable qu'elle repose sur une appréciation du rapport bénéfice/risque des médicaments, logique qui paraît moins subjective que celle de l'appréciation de leur utilité sociale. Même si cette politique est de ce fait incomplète et par nature obligatoirement imparfaite, elle a le mérite d'exister et d'être perfectible au fil des critiques dont elle fera l'objet.

Dans l'immédiat, un médecin peut ne pas être en accord avec l'interprétation que font des experts d'un dossier d'évaluation. Et trois cas de figure semblent pouvoir être envisagés en cas de divergence d'interprétation. Le premier est celui où l'interprétation des experts conduit à porter au remboursement un médicament dont un médecin pense qu'il est nuisible ou inutile : dans ce cas, le médecin est libre de ne pas le prescrire. Dans un deuxième cas, celui où l'interprétation des experts conduit à dérembourser un traitement dont le médecin pense qu'il est utile et/ou sans risque, le médecin devra savoir trouver les justifications en cas de mise en cause juridique si survient un effet indésirable grave, et par ailleurs, il lui faudra convaincre le patient d'acheter le médicament. Libre à ce dernier de refuser, s'il préfère, par exemple, prendre en compte l'avis d'un collègue d'experts qui a jugé qu'un tel traitement n'était pas utile. Enfin, dans un troisième cas, force est de reconnaître que le médecin paraît encore démuné si l'interprétation des experts conduit à ne pas mettre à dis-



# LEXUS IS 300h BUSINESS

## L'ALTERNATIVE HYBRIDE TOUT COMPRIS

À PARTIR DE

**499 €/MOIS<sup>(1)</sup>**

Maintenance, assistance 24/24 et gestion des pertes totales incluses



 **LEXUS**  
EXPERIENCE AMAZING\*

**UN CRÉDIT VOUS ENGAGE ET DOIT ÊTRE REMBOURSÉ. VÉRIFIEZ VOS CAPACITÉS DE REMBOURSEMENT AVANT DE VOUS ENGAGER.**

**Consommations (L/100 km) et émissions de CO<sub>2</sub> (g/km) en conditions mixtes : de 4,1 à 4,4 et de 93 à 101. Valeurs corrélées NEDC, déterminées sur la base du nouveau cycle d'homologation WLTP ("Procédure d'essai harmonisée au niveau mondial pour les véhicules légers"). Voir sur [lexus.fr](http://lexus.fr).**

(1) Exemple pour la location longue durée, incluant les prestations ci-dessus, d'une Lexus IS 300h Business au prix catalogue de 41890 € (tarif conseillé n°1072 au 25/07/2018), sur une durée de 36 mois et 60 000 km, soit 36 loyers mensuels de 499 €. Modèle présenté: Lexus IS 300h F SPORT, avec option Pack F SPORT + à 1900 €, au prix total de 51390 €, 36 loyers de 605 € / mois pour une durée de 36 mois et 60 000 km. Montants exprimés TTC. Offre non cumulable, réservée aux professionnels, valable pour toute commande passée entre le 25/07/2018 et le 30/11/2018 auprès d'un concessionnaire agréé Lexus d'une IS 300h Business (modèle décrit ci-dessus) neuve en location longue durée selon les Conditions Générales de Location longue durée et prestations de services associés Lexus Lease en vigueur, et sous réserve d'acceptation du dossier par TOYOTA France FINANCEMENT, 36 bd de la République 92423 Vaucresson, RCS 412 653 180 - n°ORIAS 07 005 419 consultable sur [www.orias.fr](http://www.orias.fr). Sous réserve de variation de la fiscalité et/ou du tarif constructeur en vigueur. \*Vivez l'exceptionnel.

### COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure, Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield, Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau, Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw, Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarengo, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

### COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foult, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziãud, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

### RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

### DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

### DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

### RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales  
91, avenue de la République  
75540 Paris Cedex 11  
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99  
E-mail : info@performances-medicales.com

### SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, J. Laurain

### PUBLICITÉ

D. Chargy

### RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

### MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

### IMPRIMERIE

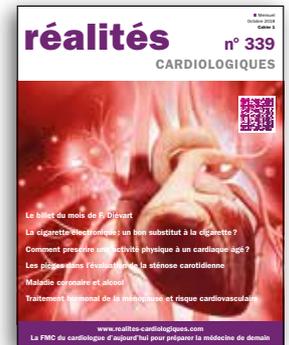
Impression : bialec  
23, allée des Grands Pâquis  
54180 Heillecourt  
Commission Paritaire : 0122 T 81117  
ISSN : 1145-1955  
Dépôt légal : 4<sup>e</sup> trimestre 2018

## Sommaire

Octobre 2018

Cahier 1

# n° 339



## BILLET DU MOIS

- 3 Et en même temps  
À propos du déremboursement  
des traitements symptomatiques  
de la maladie d'Alzheimer**  
F. Diévert

## REVUES GÉNÉRALES

- 16 La cigarette électronique  
("vaporisateur personnel") : un bon  
substitut à la cigarette ?**  
D. Thomas
- 23 Les pièges dans l'évaluation de la  
sténose carotidienne**  
S. Kownator
- 29 Maladie coronaire et alcool**  
L. Lorgis, C. Richard, Ph. Buffet,  
I. L'huillier, Ch. Guenancia, G. Porot,  
M. Fichot, Y. Cottin

- 33 Comment prescrire une activité  
physique à un cardiaque âgé ?**  
S. Kubas

- 37 Traitement hormonal de  
la ménopause et risque  
cardiovasculaire**  
M.-C. Valéra, C. Fontaine, F. Lenfant,  
F. Trémollières, P. Gourdy, J.-F. Arnal

- 43 Comment gérer le traitement  
hypolipémiant après un syndrome  
coronaire aigu ?**  
C. Bergerot

## CONGRÈS

- 49 TAVI en 2018, la révolution est-elle  
encore en marche ?**  
T. Hovasse

Un cahier 2 "Les journées francophones de l'insuffisance cardiaque 2018" est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 13.

Image de couverture :  
©Liya Graphics@shutterstock.com

## I Revues générales

# La cigarette électronique (“vaporisateur personnel”) : un bon substitut à la cigarette ?

**RÉSUMÉ :** La cigarette électronique (vaporisateur personnel), produit de consommation courante, a été introduite dans la société indépendamment du domaine médical et bien avant que des recherches spécifiques aient pu être menées à son sujet. Ce contexte particulier ne pouvait que susciter des controverses rendant difficile le rôle de conseil des médecins à son sujet.

Assurément moins toxique que la cigarette compte tenu de l'absence de tabac et de combustion, ce produit doit cependant être utilisé uniquement par des fumeurs et exclusivement dans une démarche de sevrage tabagique. Il n'a pas fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres aides au sevrage qu'il est toujours licite de privilégier.

Son usage doit être exclusif, toute consommation associée de tabac fumé, même minime, ne permettant pas d'escompter une réduction de risque, en particulier cardiovasculaire. Son utilisation doit rester prudente chez les patients cardiaques, pour lesquels il convient de privilégier les autres aides au sevrage.



**D. THOMAS**  
Institut de Cardiologie,  
Pitié-Salpêtrière, PARIS.

*Ce produit ne ressemble actuellement en rien à une cigarette et ne contient pas de tabac. Aussi, il a été recommandé par les autorités de santé d'utiliser de préférence le nom de “vaporisateur personnel” (ainsi que les termes “vape”, “vaporage” et “vapoteur”) plutôt que celui de “cigarette électronique”, qui garde une connotation “tabac”.*

**N**ous avons tous, dans notre pratique de cardiologie, été sollicités par des fumeurs ou leurs proches sur l'utilité et la sécurité du vaporisateur personnel (VP) pour sortir de la consommation de tabac. Malgré la publication de plusieurs milliers d'articles sur ce produit depuis son apparition sur le marché, il reste difficile d'avoir des réponses absolues à ces questions. Cela a volontiers amené à formuler des opinions et à préconiser des attitudes très radicalement opposées.

Ainsi, les services de santé publique britanniques plaident pour une utilisation positive sans réserve, misant sur une réduction individuelle du risque, compte tenu de la très probable bien moindre toxicité relative du VP par rapport à la poursuite du tabagisme. À l'opposé, les États-Unis, davantage dans une démarche populationnelle de santé publique, expriment une réserve importante vis-à-vis de son utilisation, arguant l'absence de données sur les effets à long terme et un potentiel risque de passerelle vers le tabagisme pour les jeunes non-fumeurs.

Ces opinions contradictoires sont liées au fait que la recherche a pris un retard considérable par rapport à la diffusion spectaculaire de ce produit. En pratique, il convient d'aller au-delà de ces attitudes radicales et de conseiller les fumeurs de la façon la plus objective qui soit, en prenant en compte à la fois

les faits acquis, les incertitudes résiduelles, sans oublier les aspects de santé publique potentiellement soulevés par ce nouveau produit.

## ■ Les faits les mieux établis

Au cours de ces dernières années, le vapotage a bénéficié d'un succès commercial remarquable. En France, en 2016, 24,5 % de la population adulte âgée de 15 à 75 ans avait déjà expérimenté un produit de vapotage et 2,5 % en avait un usage quotidien (3 % des hommes et 1,9 % des femmes) [1]. Il est probable que ce succès soit au moins en partie responsable d'une tendance à la diminution des ventes de cigarettes en France depuis 2012, alors que celles-ci étaient stationnaires depuis 2004.

Une moindre toxicité du VP par rapport à la cigarette est également un fait acquis. Le *Royal College of Physicians* britannique postule que l'utilisation du VP représente une réduction de risque de 95 % par rapport au fait de rester fumeur de cigarettes [2]. Même si cette différence de risque n'est pas aussi précisément démontrée, il est un fait que si le liquide du VP contient du propylène glycol et/ou de la glycérine, des arômes et dans la très grande majorité des cas de la nicotine, il n'y a en revanche pas de tabac et le système qui produit l'aérosol inhalé par le vapoteur n'entraîne pas de combustion de ces produits. Il n'y a donc pas de monoxyde de carbone et la quantité de substances cancérigènes présente dans cet aérosol est considérablement réduite par rapport à celle contenue dans la fumée de cigarette [3].

Seule la "surchauffe", qui peut théoriquement être obtenue avec les VP les plus récents, pourrait être associée à une production accrue significative de produits toxiques [4]. Mais, dans ces conditions, l'odeur de "cramé" qui en découlerait ferait interrompre immédiatement l'utilisation du VP par le vapoteur, ce qui limite en principe ce

risque. Malheureusement, certaines études concernant les aérosols de VP et ayant mis en évidence la présence de substances cancérigènes, même en faible quantité, ont été volontiers maladroitement relayées par les médias, avec comme conséquence d'avoir fait retourner à la cigarette beaucoup de vapoteurs.

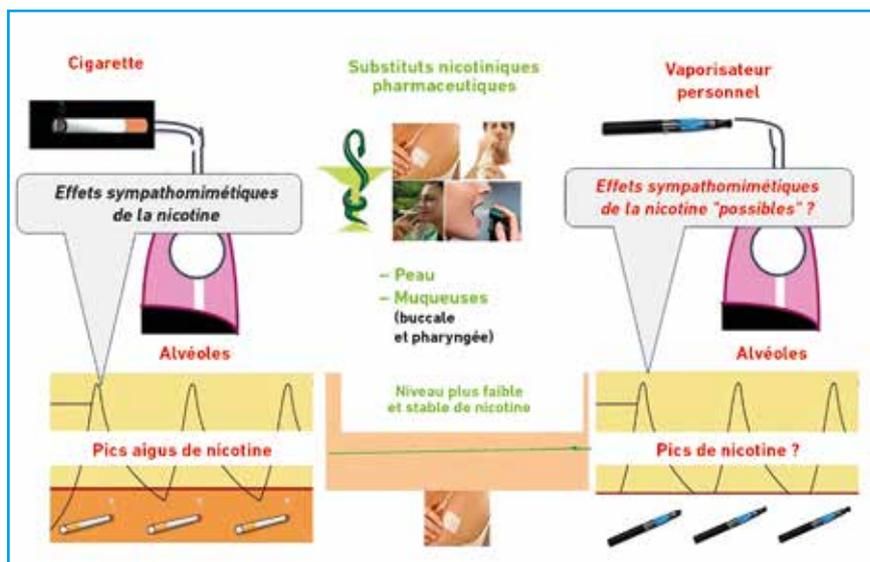
En pratique, il faut cependant retenir que, si la toxicité du VP est très inférieure à celle de la cigarette, il n'est pas pertinent, comme on le voit parfois, d'affirmer l'absence totale de toxicité, en particulier sur le long terme. Cela implique que ce produit, s'il peut effectivement diminuer le risque d'un fumeur, ne doit en revanche jamais être utilisé chez un non-fumeur ou chez un ex-fumeur et que, idéalement, son utilisation a intérêt à être limitée dans le temps nécessaire au sevrage de tabac.

## Quelle biodisponibilité de la nicotine ? Quel impact chez les patients cardiaques ?

On sait que la nicotine n'est pas le produit responsable de la toxicité du tabac, toxicité liée au monoxyde de carbone et

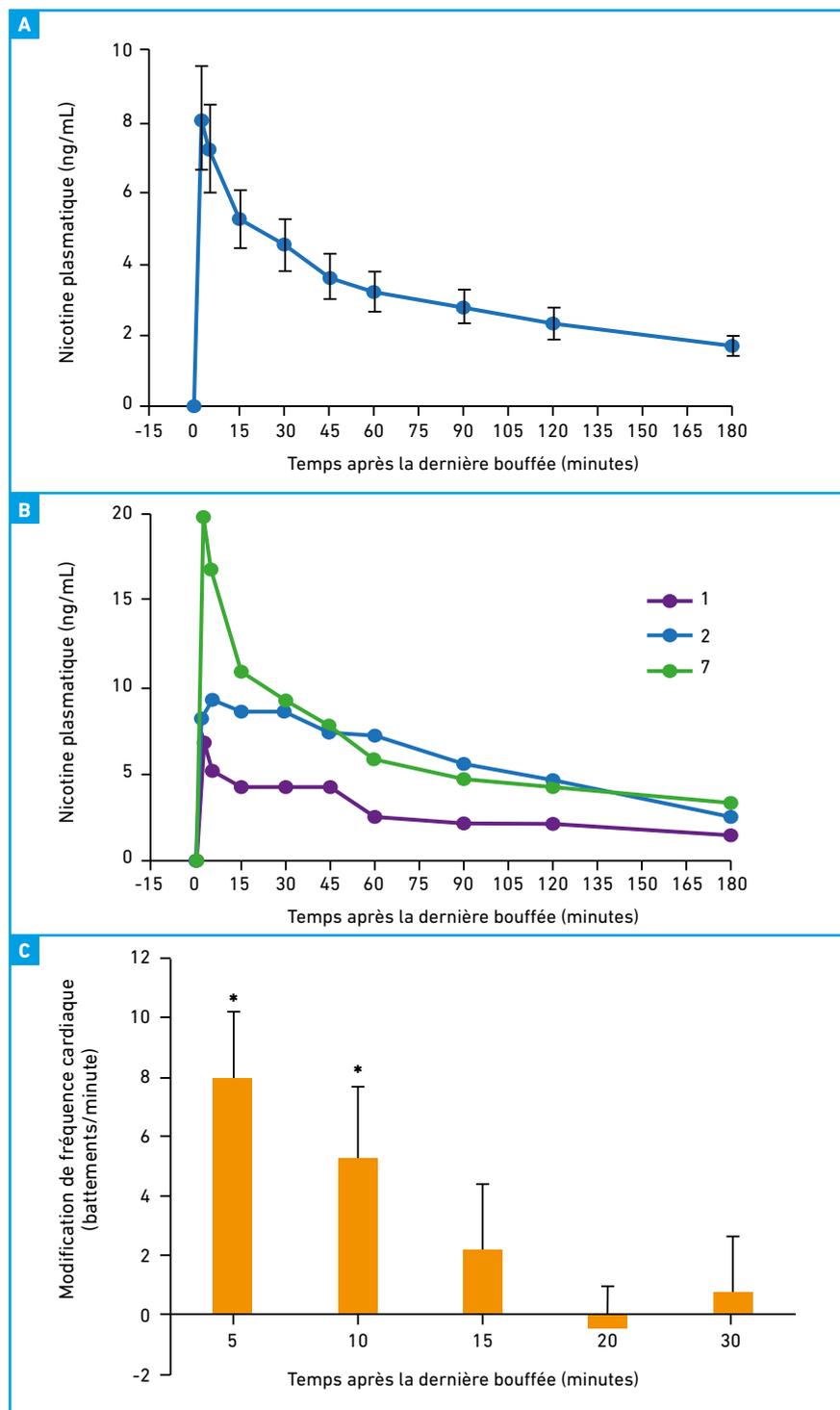
aux produits cancérigènes issus de la combustion du tabac. L'effet essentiel de la nicotine est de maintenir le fumeur dans la dépendance. L'efficacité potentielle du VP pour aider le fumeur à quitter la cigarette dépend de sa performance à apporter dans les conditions optimales la posologie de nicotine dont il est dépendant. Cette voie d'administration de la nicotine, avec absorption alvéolaire et passage artériel direct, reproduit théoriquement une pharmacocinétique assez proche de celle de la cigarette. Même si elle n'est pas toujours aussi abrupte que celle obtenue avec la cigarette, elle peut avec les VP de dernière génération s'en approcher au point de provoquer des effets sympathomimétiques avec des modifications hémodynamiques (augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle) semblables à celle constatées chez le fumeur à chaque cigarette fumée [5].

Ces effets hémodynamiques ne sont en revanche pas présents avec la substitution nicotinique pharmaceutique dont l'absorption cutanée ou buccale ne donne pas de pics ni de taux aussi élevés de nicotine circulante (**fig. 1**). Ainsi,



**Fig. 1 :** Contrairement à celle de la substitution nicotinique pharmaceutique, la pharmacocinétique de la nicotine délivrée par un vaporisateur personnel (VP) est susceptible de produire des effets sympathomimétiques comparables à ceux produits par la cigarette, avec une incidence sur les modifications de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle lors du vapotage.

## I Revues générales



**Fig. 2:** Biodisponibilité de la nicotine et fréquence cardiaque. **A:** nicotine plasmatique moyenne chez des vapoteurs expérimentés après 15 bouffées de leur VP habituel: pharmacocinétique proche de celle d'une cigarette. **B:** différence de profils de nicotine plasmatique chez 3 de ces vapoteurs: on note une grande variabilité individuelle de pharmacocinétique. **C:** modification moyenne de la fréquence cardiaque (FC) après utilisation du VP pour l'ensemble des vapoteurs. La modification de FC est significative à 5 et 10 minutes (\*  $p < 0,05$ ) (adapté de [5]).

la sécurité cardiovasculaire de la substitution nicotinique pharmaceutique (patchs cutanés et substituts à absorption buccale) est bien démontrée, ce qui permet de l'utiliser sans réserve chez les patients cardiaques, y compris chez les patients coronariens [6]. Par contre, un tel niveau de sécurité ne peut être affirmé dans l'immédiat pour l'administration de la nicotine par un VP compte tenu de la grande variabilité de cinétique observée entre les différents VP et la façon dont on vapote (**fig. 2**).

Des études ont trouvé un impact significatif de l'utilisation du VP sur des critères intermédiaires ou des marqueurs de risque cardiovasculaire comme le stress oxydant, la variabilité sinusale [7], les particules fines [8] ou la fonction plaquettaire [9], sans que l'on puisse pour autant affirmer que ces modifications ont des conséquences cliniques à moyen et long termes.

Peu d'études cliniques ont été réalisées pour évaluer spécifiquement les effets cardiovasculaires du vapotage. Des études sur la fonction myocardique [10] et sur la circulation coronaire [11] n'ont pas montré d'effets délétères immédiats de l'utilisation du VP contrairement à celle de la cigarette. Mais il faut noter que ces études concernaient des sujets sains, non cardiaques et non coronariens.

Par ailleurs, la principale limite de toutes les études évaluant la tolérance clinique du vapotage est qu'elles ne concernent que les effets d'une exposition aiguë, ne permettant pas d'éliminer d'éventuels effets à long terme. Il y a un impératif à engager et poursuivre une recherche de qualité dans ce domaine.

### Le vapotage apporte-t-il plus de chances au fumeur de réussir son sevrage ?

Le VP est très majoritairement choisi par les fumeurs dans le but de diminuer ou d'arrêter leur consommation de tabac,

et donc comme un produit susceptible de remplacer la substitution nicotinique pharmaceutique. Comme pour les autres moyens de sevrage, il existe un écart important entre le nombre d’“expérimentateurs” et le nombre de ceux qui “adoptent vraiment le produit” de façon suffisamment prolongée pour parler de tentative de sevrage. Nous connaissons cependant tous des fumeurs qui ont réussi un sevrage en utilisant un VP. Ces succès individuels sont une réalité qui ne permet cependant pas de conclure à une supériorité de cette approche au niveau populationnel. Il faut pour cela regarder les résultats des études scientifiques contrôlées et randomisées.

La dernière analyse *Cochrane* ne totalise toujours que deux études randomisées qui comparaient des VP avec nicotine à des VP placebo, avec une taille d’échantillon combinée de seulement 662 participants [12]. Un de ces essais incluait un soutien téléphonique minime tandis que l’autre avait recruté des fumeurs sans intention d’arrêter, et les deux utilisaient des modèles de VP anciens à faible teneur en nicotine. Les utilisateurs d’un VP avec nicotine étaient plus susceptibles de s’abstenir de fumer pendant au moins 6 mois que les participants utilisant un VP placebo (RR: 2,29; IC 95 % : 1,05-4,96; placebo 4 % *versus* VP 9 %). La seule étude ayant comparé le VP avec nicotine au patch de nicotine n’a constaté aucune différence significative dans les taux d’abstinence à 6 mois, (RR: 1,26; IC 95 % : 0,68-2,34). Enfin, davantage de participants ont été en mesure de réduire leur consommation de cigarettes d’au moins la moitié avec un VP avec nicotine par rapport à un VP placebo (RR: 1,31; IC 95 % : 1,02-1,68; VP 36 % *versus* placebo 27 %) et par rapport au patch de nicotine (RR: 1,41; IC 95 % : 1,20-1,67; VP 61 % *versus* patch 44 %).

Nous disposons aussi d’analyses d’études de cohortes de fumeurs utilisant ou non le vapotage [13]. Ces études montrent plutôt un effet négatif avec moins de sevrages chez les utilisateurs

de VP (OR: 0,74; IC 95 % : 0,55-1,00;  $p = 0,051$ ). Mais ce type d’étude comporte des biais importants ne permettant en pratique aucune conclusion valable.

À noter qu’aucun des essais randomisés ou des études de cohorte n’a rapporté d’événements indésirables graves pouvant être considérés comme étant plausiblement liés à l’utilisation du VP.

### **Pas de réduction de risque en cas de persistance concomitante d’un tabagisme**

Cette information est capitale. Elle doit être clairement formulée et expliquée aux vapoteurs. En 2016, en France, encore 59 % des vapoteurs restaient parallèlement consommateurs de tabac

## POINTS FORTS

- Les traitements de première intention du sevrage tabagique restent ceux qui ont déjà été validés (substitution nicotinique pharmaceutique, varénicline, bupropion, thérapies cognitivo-comportementales).
- Le vaporisateur personnel (VP) est une alternative individuelle possible mais n’ayant pas démontré sa supériorité à l’échelle populationnelle et qu’il n’est pas licite de privilégier dans l’état actuel des connaissances.
- Même si le VP ne peut être considéré comme totalement dénué de risque, son utilisation est toujours beaucoup moins risquée que la poursuite du tabagisme.
- Il faut accompagner et aider les fumeurs qui l’ont spontanément adopté ou pour lesquels il constitue un choix préféré dans leur démarche de sevrage.
- Les vapoteurs gardant parallèlement une consommation de cigarettes ou d’un autre produit du tabac (“vapo-fumeurs”) ne diminuent pas leur risque. L’objectif doit être l’arrêt le plus rapide possible de toute consommation de tabac.
- Dans l’état actuel des connaissances, son utilisation chez les patients cardiaques ne doit pas être privilégiée.
- Il est nécessaire de poursuivre des recherches complémentaires de qualité sur l’efficacité et la sécurité du vapotage.

de façon quotidienne (48 %) ou intermittente (11 %) [1]. Or, la persistance d’une consommation même faible de tabac comporte un risque résiduel important, en particulier cardiovasculaire [14]. Cela s’explique par la sensibilité extrême des mécanismes en cause dans les accidents cardiovasculaires liés au tabagisme (agrégation plaquettaire, dysfonction endothéliale, inflammation).

Cette utilisation parallèle du VP et du tabac est liée soit à l’idée fautive qu’ont ces “vapo-fumeurs” qu’une simple réduction du nombre de cigarettes entraîne une réduction suffisante de risque de leur tabagisme, soit – si l’objectif était vraiment un sevrage complet – à un sous-dosage en nicotine du liquide utilisé. Pour arriver à éliminer totalement les cigarettes, il convient donc d’adapter

## Revue générale

le dosage du liquide, voire si besoin d'utiliser de façon complémentaire une substitution nicotinique pharmaceutique.

### Controverses sur des questions de santé publique

Une controverse importante soulevée par le vapotage est la possibilité qu'il puisse mener des jeunes à fumer alors qu'ils n'auraient jamais fumé : c'est ce que l'on appelle l'effet "passerelle". Si certaines études montrent que des jeunes qui essayent le VP sont aussi plus susceptibles de fumer, il y a peu de preuves définitives d'une véritable relation de cause à effet. Il convient de poursuivre les études et de rester vigilant à ce sujet, d'autant que l'industrie

du tabac, qui a investi dans le vapotage, est prête à tout pour capter cette population de jeunes comme elle le faisait avec la cigarette [15].

Une autre crainte est que le vapotage puisse miner des décennies d'efforts pour dénormaliser le tabagisme en faisant apparaître à nouveau le comportement tabagique comme socialement acceptable. D'où la préconisation d'une interdiction de vapoter dans certains lieux afin de limiter la visibilité du vapotage, en particulier par les jeunes. En France, un décret d'interdiction de vapoter dans certains lieux à usage collectif a été publié en avril 2017 [16].

Il convient enfin de rester particulièrement vigilant sur la qualité des produits

mis à la disposition des vapoteurs. En France, des normes AFNOR ont été définies en 2015 pour le matériel et les liquides de vapotage. Bien que non imposées, elles ont été adoptées par la majorité des industriels de la vape [17].

### Les messages clés pour la pratique

Dans l'état actuel des connaissances :

>>> Il reste dans l'immédiat recommandé de proposer en première intention les traitements d'aide au sevrage qui ont été validés (substitution nicotinique pharmaceutique, bupropion, varénicline et thérapies cognitivo-comportementales). Le VP est une alternative possible

Boehringer Ingelheim



## Boehringer Ingelheim

### Un triple engagement dans l'AVC

#### forum<sup>avc</sup>

**2017** : 11 forums AVC réunissant 934 acteurs de santé

**2018** : 11 forums AVC



#### 2 Travailler conjointement avec les acteurs de santé pour optimiser le parcours de soins de l'AVC au sein des territoires de santé

L'AVC est une urgence médicale absolue<sup>1</sup>. Chaque minute 2 millions de neurones meurent<sup>1</sup>.

Optimiser la prise en charge de l'AVC en phase aiguë est un enjeu de santé publique. Pour y répondre, des pistes d'amélioration ont été identifiées : augmenter l'accès à la thrombolyse et à la thrombectomie mécanique, développer les réseaux inter-hospitaliers pour réduire les inégalités territoriales.

Parce que **le délai de prise en charge d'un AVC est crucial pour l'avenir du patient**, **Boehringer Ingelheim organise des Forum AVC** réunissant les acteurs de la filière neurovasculaire pour identifier les besoins des groupements hospitaliers de territoires (GHT) et construire un plan d'optimisation de la prise en charge des AVC à la phase aiguë.

Boehringer Ingelheim propose également un programme **Formation en Médecine d'Urgence** pour les professionnels

de santé impliqués dans la prise en charge des AVC en télémédecine.

**Boehringer Ingelheim organise des réunions PACT AVC** regroupant des professionnels de santé de la ville et de l'hôpital au sein d'un territoire pour améliorer les standards de prévention de l'AVC et la coordination ville-hôpital.

**Cet engagement fort de collaborer avec les professionnels de santé et les décideurs régionaux pour faire reculer le poids de l'AVC est unique. Il est renforcé par 2 autres engagements complémentaires et essentiels pour Boehringer Ingelheim :**

- Apporter des solutions thérapeutiques innovantes pour la prévention et le traitement de l'AVC.
- Informer sur l'AVC et ses signes d'alerte, renforcer le bon usage des anticoagulants oraux.

1 - Saver JL. Time is Brain-quantified. Stroke 2006 ; 37 : 263-66.

**Boehringer Ingelheim est à vos côtés pour combattre l'AVC et ses facteurs de risque. Agissons ensemble au cœur de l'AVC.**

Découvrez prochainement le 3<sup>ème</sup> engagement de Boehringer Ingelheim dans la lutte contre l'AVC

Pour en savoir plus :





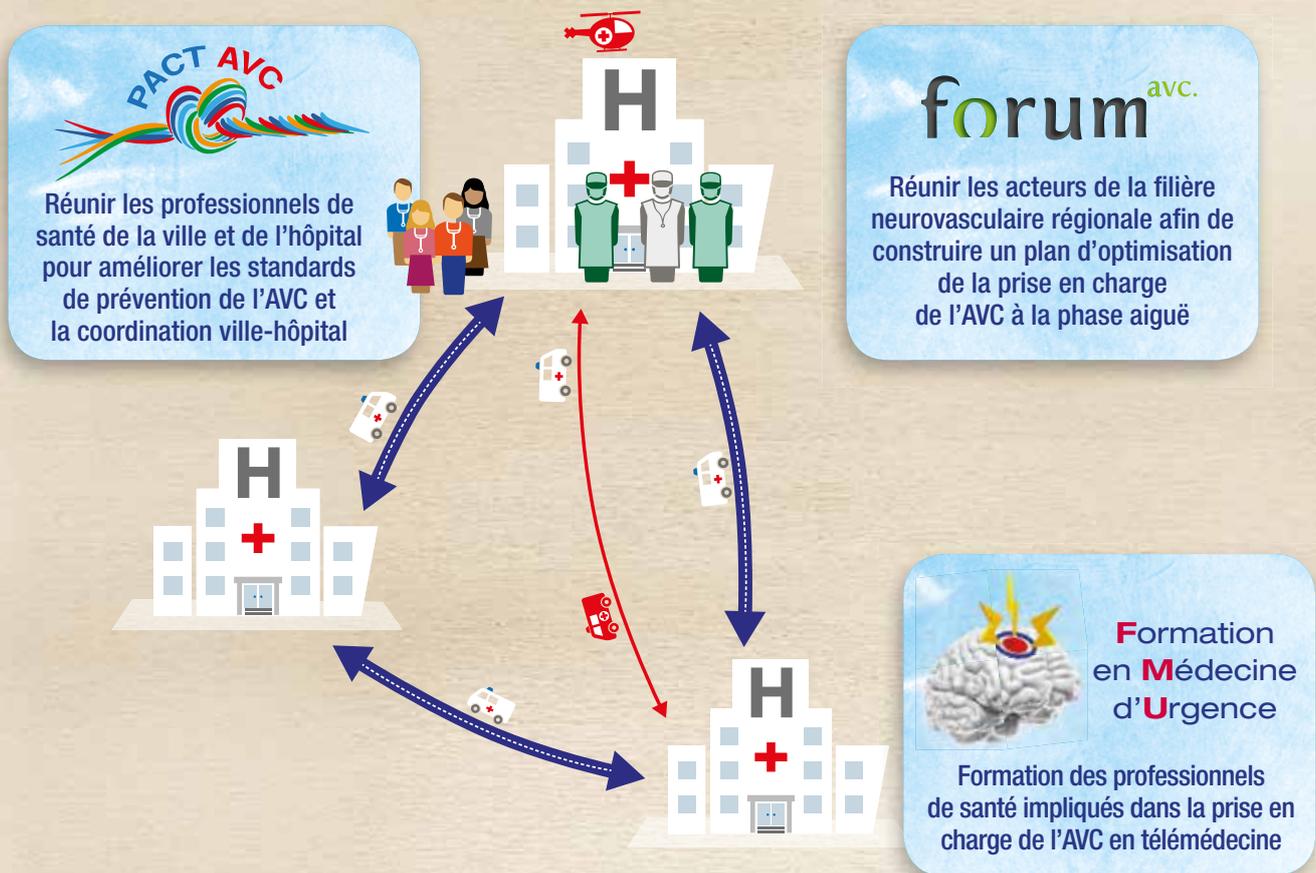
## Depuis plus de 30 ans, notre triple engagement

- 1 Mettre à disposition des thérapeutiques innovantes pour lutter contre l'AVC et ses facteurs de risque
- 2 Travailler conjointement avec les professionnels de santé pour optimiser le parcours de soins
- 3 Mettre en place des actions d'information, de prévention et d'échange, pour les patients, les aidants et le grand public

# 2

## TRAVAILLER CONJOINTEMENT AVEC LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ POUR OPTIMISER LE PARCOURS DE SOINS

### Parce que chaque minute compte dans l'AVC



## I Revues générales

pour les fumeurs qui ont été incapables d'arrêter en utilisant ces traitements.

>>> Dans le cas où un fumeur a déjà adopté de lui-même un VP, il est recommandé de ne pas obligatoirement le décourager. Il est en particulier utile de lui souligner que ce choix est de toute façon meilleur que la poursuite de son tabagisme. Il faut l'accompagner, l'aider à gérer au mieux l'utilisation de son VP avec un discours à la fois objectif, rassurant et positif.

>>> Dans tous les cas, il doit être clairement signifié que la persistance d'une consommation concomitante de tabac (cigarettes et autres produits du tabac) avec le VP n'apporte pas de bénéfice démontré pour la santé. L'utilisation exclusive du VP avec abandon complet de la consommation de tabac est la seule garantie d'une réelle réduction de risque et doit toujours être l'objectif à atteindre dans les meilleurs délais. Le VP peut être utilisé seul ou associé à la substitution nicotinique pharmaceutique pour aider à gérer toute situation à risque de reprise du tabac.

>>> Pour les patients cardiaques, bien que l'avantage majeur du VP sur la cigarette soit l'absence de monoxyde de carbone et de ses méfaits cardiovasculaires, la possibilité d'effets proches de ceux de la cigarette sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle incite à la prudence. Il faut d'autant plus prioritairement utiliser les autres traitements validés et le VP ne doit pas *a priori* être un choix de première intention. Et si un sevrage a été obtenu grâce à ce produit, il convient d'inciter même les vapoteurs exclusifs à quitter à terme leur vapotage, tout en respectant le temps nécessaire pour le faire de façon optimale.

### BIBLIOGRAPHIE

- PASQUEREAU A, GAUTIER A, ANDLER R *et al.* ; le groupe Baromètre santé 2016. Tabac et e-cigarette en France : niveaux d'usage d'après les premiers résultats du Baromètre santé 2016. *Bull Epidémiol Hebd*, 2017;12:214-222.
- Royal College of Physicians. Nicotine without smoke: Tobacco harm reduction. London: RCP, 2016. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/nicotine-without-smoke-tobacco-harm-reduction-0>
- GONIEWICZ ML, GAWRON M, SMITH DM *et al.* Exposure to nicotine and selected toxicants in cigarette smokers who switched to electronic cigarettes: a longitudinal within-subjects observational study. *Nicotine Tob Res*, 2017;19:160-167.
- KOSMIDER L, SOBCZAK A, FIK M *et al.* Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res*, 2014;10:1319-1326.
- ST HELEN G, HAVEL C, DEMPSEY D *et al.* Nicotine delivery, retention, and pharmacokinetics from various electronic cigarettes. *Addiction*, 2016;111:535-544.
- HAS. Recommandation de bonne pratique – Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. 2014. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1718021/fr/arret-de-la-consommation-de-tabac-du-depistage-individuel-au-maintien-de-l-abstinence-en-premier-recours](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1718021/fr/arret-de-la-consommation-de-tabac-du-depistage-individuel-au-maintien-de-l-abstinence-en-premier-recours).
- MOHEIMANI RS, BHETRARATANA M, PETERS KM *et al.* Sympathomimetic effects of acute e-cigarette use: role of nicotine and non-nicotine constituents. *J Am Heart Assoc*, 2017;6:e006579.
- FUOCO FC, BUONANNO G, STABILE L *et al.* Influential parameters on particle concentration and size distribution in the mainstream of e-cigarettes. *Environ Pollut*, 2014;184:523-529.
- HOM S, CHEN L, WANG T *et al.* Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations. *Platelets*, 2016;27:694-702.
- FARSALINOS KE, TSIAPRAS D, KYRZPOULOS S *et al.* Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014;14:78.
- FARSALINOS KE, TSIAPRAS D, KYRZPOULOS S *et al.* Immediate effects of electronic cigarette use on coronary circulation and blood carboxyhemoglobin levels: comparison with cigarette smoking. *Eur Heart J*, 2013;34 (Abstract Supplement):13.
- HARTMANN-BOYCE J, McROBBIE H, BULLEN C *et al.* Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;9:CD010216-n
- EL DIB R, SUZUMURA EA, AKL EA *et al.* Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2017;7:e012680
- UNDERNER M, THOMAS D. Il faut arrêter de fumer : la seule réduction du tabagisme ne diminue pas le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire. *Ann Med Int*, 2018;19:145-147.
- PIERCE JP, SARGENT JD, WHITE MM *et al.* Receptivity to tobacco advertising and susceptibility to tobacco products. *Pediatrics*, 2017;139:e20163353.
- Décret n° 2017-633 du 25 avril 2017 relatif aux conditions d'application de l'interdiction de vapoter dans certains lieux à usage collectif. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decree/2017/4/25/2017-633/jo/texte>
- AFNOR - Normes concernant les cigarettes électroniques et les e-liquides <https://www.boutique.afnor.org/recherche/resultats/mot/cigarette%20electronique/statut-norme/en-vigreur>

L'auteur a été consultant pour les laboratoires Pfizer, Pierre Fabre Santé et Novartis et a participé à des conférences dans le cadre de réunions organisées par les laboratoires Pfizer, Pierre Fabre Santé, Novartis, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Chiesi, Johnson & Johnson, Boehringer-Ingelheim.

## ■ Revues générales

# Les pièges dans l'évaluation de la sténose carotidienne

**RÉSUMÉ :** La détermination du degré de sténose est une étape fondamentale en cas de sténose carotidienne. L'écho-Doppler est la technique d'imagerie de première intention. Avant de considérer la maîtrise technique indispensable à une quantification précise, il convient de définir la méthode de référence utilisée pour cette quantification. Les pièges rencontrés ont trait à la technique, mais aussi au type de lésions ainsi qu'au patient et à ses conditions hémodynamiques globales.



**S. KOWNATOR**  
Centre cardiologique et vasculaire,  
THONVILLE.

L'évaluation de la sévérité d'une sténose carotidienne revêt une importance tout à fait particulière quand on se rappelle que pour l'essentiel la stratégie thérapeutique repose sur le degré de cette sténose. Il s'agit là du seul exemple où ce paramètre prend une telle importance. Dès lors, la quantification du degré de sténose doit être fondée sur une méthodologie aussi précise que possible, faisant fi, autant que faire se peut, des pièges et limites des techniques utilisées.

Avant d'analyser les pièges possibles en écho-Doppler, une fois n'est pas coutume, on peut d'emblée en lister les conséquences qui, globalement, sont au nombre de trois. Ainsi, il est possible d'ignorer la sténose, on peut aussi la sous-estimer ou la surestimer. Cela étant dit, on peut identifier schématiquement 3 types de pièges. Celui lié à la clinique. Celui dû au langage ou encore au mode d'expression du degré de sténose, et ce n'est pas le moindre. Enfin, celui lié à une utilisation inadéquate de la technique d'imagerie.

### ■ Pièges liés à la clinique

On souligne souvent la nécessité d'un examen clinique bien conduit, et notamment

d'une auscultation cervicale attentive, pour le dépistage des sténoses carotidiennes. Bien sûr, il n'est pas de mon propos de considérer cette auscultation comme inutile, la découverte d'un souffle cervical a une excellente spécificité. En revanche, la sensibilité de cette auscultation est pour le moins limitée. Ainsi, dans la *Northern Manhattan Study*, la sensibilité de l'auscultation est de 56 % menant à 44 % de faux négatifs pour le dépistage de sténoses carotidiennes. La spécificité est, par contre, excellente à 98 % [1]. Le premier piège est donc de se fier à l'auscultation pour rechercher une sténose carotidienne, ce qui va aboutir à ignorer bon nombre de ces sténoses.

### ■ Pièges liés au langage

Ce chapitre revêt une importance tout à fait particulière et primordiale. En effet, quand on parle de sténoses de la carotide interne, il faut avant tout bien définir de quoi on parle.

On doit rappeler que le terme de sténose est réservé aux rétrécissements de la lumière carotidienne de 50 % et plus [2]. On exclut donc ici les sténoses à 20-30 %, qui ne s'accompagnent d'aucune modification hémodynamique.

# Revue générale

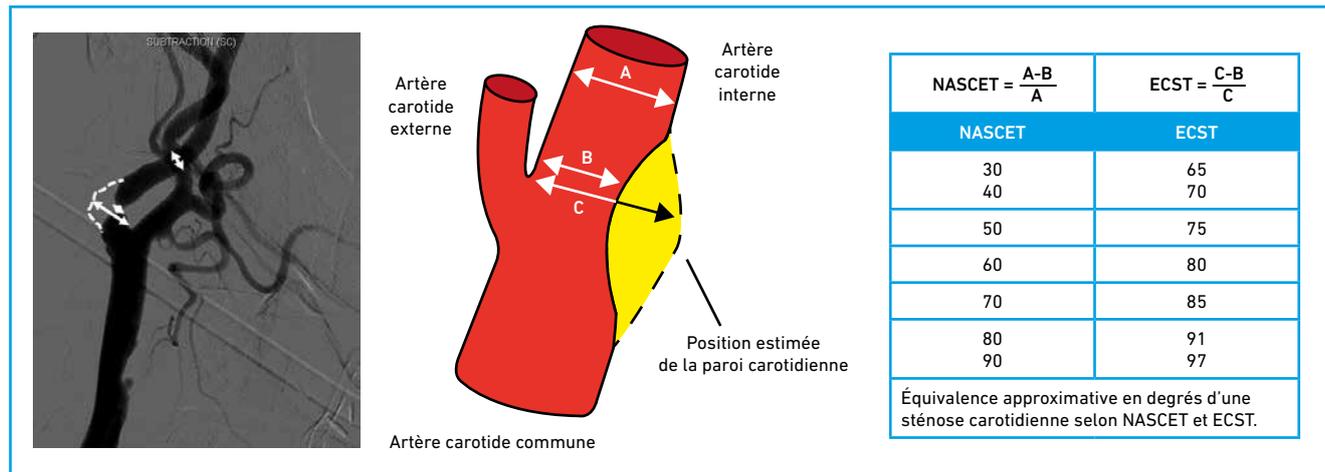


Fig. 1 : Différences entre l'estimation NASCET et ECST d'une sténose carotidienne.

Souvent, d'ailleurs, la reproductibilité de la quantification de ces prétendues sténoses est plus que questionnable.

On s'aperçoit par ailleurs que dans bon nombre de cas les discordances dans l'évaluation d'une sténose relèvent de l'utilisation de méthodes de quantification différentes.

Avant tout, il convient de bien définir les modes de mesure à notre disposition.

Le premier de ces modes, et le plus employé, est le mode NASCET – du nom de l'étude nord-américaine ayant porté sur le traitement des sténoses symptomatiques de la carotide interne au cours de laquelle cette mesure a été utilisée. Il s'agit ici de rapporter le diamètre en regard de la sténose à celui de la carotide interne d'aval, en zone saine (fig. 1). Rappelons que cette mesure a été définie en artériographie conventionnelle [3].

Deuxième mode, le mode ECST, issu cette fois de l'étude européenne ECST. Ici, le degré de sténose de la carotide interne est défini, toujours en artériographie, par le rapport entre le diamètre de la sténose et celui estimé du bulbe carotidien au même site (fig. 1) [4].

On doit d'emblée noter qu'entre ces deux méthodes de mesure il existe des

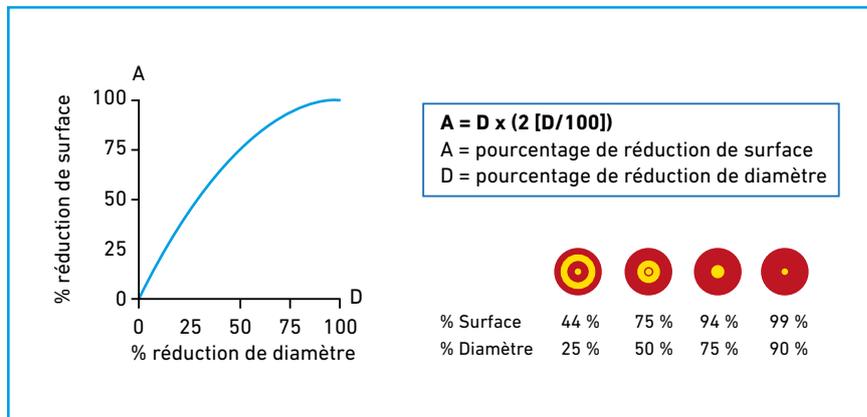


Fig. 2 : Relation entre diamètre et surface. D'après [5].

différences considérables. Ainsi, une sténose à 50 % ECST équivaut à l'absence de sténose en mode NASCET. Ou encore 75 % ECST égale 50 % NASCET. On peut s'étonner d'ailleurs que, compte tenu de telles différences, les deux études aient finalement abouti aux mêmes résultats, montrant un net bénéfice de la chirurgie en cas de sténose symptomatique de la carotide interne > 50 %, mais surtout ≥ 70 %. De fait, on comprend mieux ces résultats quand on s'aperçoit que la différence entre les deux modes de calcul s'atténue avec l'augmentation du degré de sténose. Quoi qu'il en soit, il convient de manière impérative de préciser à quelle méthode de calcul on se réfère pour éviter les mauvaises interprétations.

Autre méthode de mesure qui, elle, n'est pas liée à l'artériographie et qui est source fréquente de méprise: la méthode de mesure par réduction de surface. Celle-ci est essentiellement liée à l'imagerie en coupe, scanner, IRM, mais aussi écho-Doppler. Cette méthode est source de surestimation du degré de sténose par incompréhension, car une sténose à 80 % en surface est équivalente à une sténose à 50 % en diamètre NASCET. Qui plus est, aucune étude n'a relié la stratégie thérapeutique, chirurgie ou non, au degré de sténose évalué en surface. Ainsi, il n'y aura pas d'indication à opérer une sténose de la carotide interne à 70 % en surface, symptomatique ou non, car elle correspond à une sténose de moins de 50 % en diamètre NASCET (fig. 2) [5].

### ■ Pièges liés à l'imagerie

Il faut rappeler ici les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, qui placent en première intention les méthodes d'imagerie non invasives et avant tout l'écho-Doppler (**tableau I**) [6].

Or, il faut bien se rappeler, et cela peut être source de pièges ou d'incompréhension, que l'évaluation du degré de sténose en écho-Doppler repose avant tout sur l'analyse des vitesses. Ce sont des travaux *princeps*, notamment ceux de Merrill Spencer qui ont permis d'établir une relation entre les vitesses

enregistrées au Doppler et les degrés de sténose évalués en artériographie. Cette relation s'exprime bien sur la courbe publiée en 1979 et qui repose sur l'équation de Bernoulli (**fig. 3**) [7]. Cela étant acquis, on comprend bien les limites possibles de l'évaluation basée sur cette relation. Ainsi, selon cette courbe, une même vitesse peut correspondre à deux degrés de sténose (**fig. 4 et 5**). Cette ambiguïté potentielle exprime l'importance d'une méthodologie rigoureuse d'examen intégrant toutes les modalités de l'écho-Doppler, échographie de mode B, Doppler couleur et/ou puissance, Doppler pulsé et, moins souvent à l'heure actuelle, Doppler continu.

De manière générale, on peut lister les différents pièges possibles en écho-Doppler. Certains sont liés à l'échographiste, on pense ici, avant tout, au manque d'expérience et à une

Recommandations	Classe	Niveau
Un écho-Doppler (imagerie de 1 <sup>re</sup> ligne), un scanner ou une IRM sont recommandés pour évaluer l'extension et la sévérité d'une sténose carotidienne extracrânienne.	I	B
Quand un <i>stenting</i> est envisagé, il est recommandé de compléter toute exploration écho-Doppler par un scanner ou une IRM afin d'évaluer l'arche aortique ainsi que la circulation intra- et extracrânienne.	I	B
Quand une endartériectomie carotidienne est envisagée, il est recommandé de corroborer toute estimation par écho-Doppler de la sténose par un scanner ou une IRM (ou par un nouvel écho-Doppler réalisé par un expert de la technique).	I	B

Tableau I: Recommandations ESC pour l'exploration des sténoses carotidiennes.

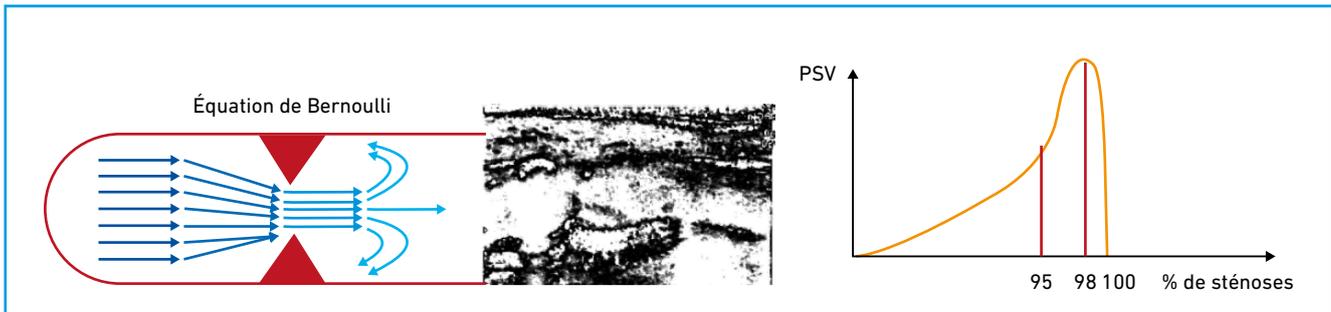


Fig. 3: Évaluation vélocimétrique du degré de sténose.

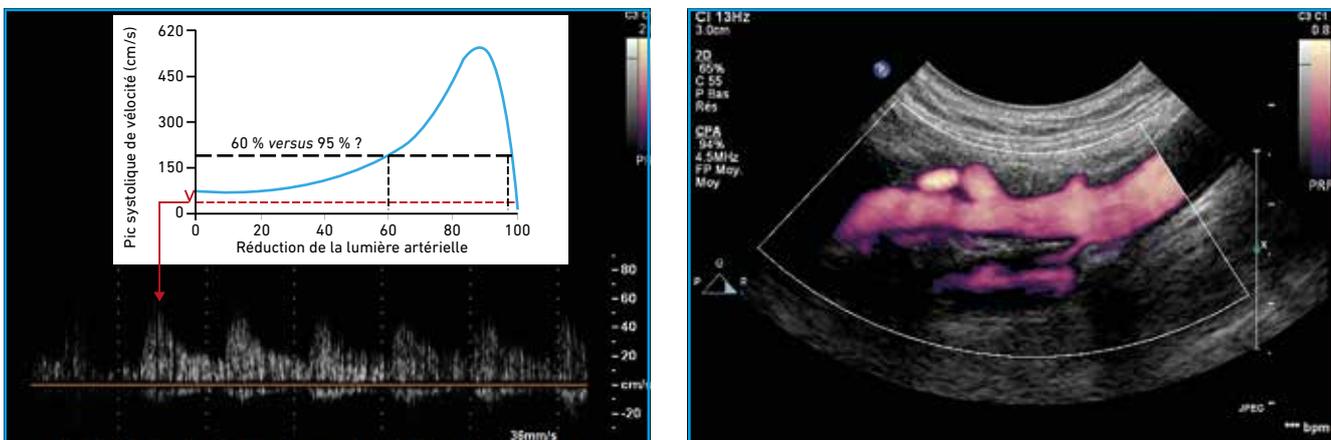


Fig. 4 et 5: Sténose préocclusive de la carotide interne. En Doppler pulsé (à gauche), les vitesses sont effondrées (40 cm/s).

## Revue générale

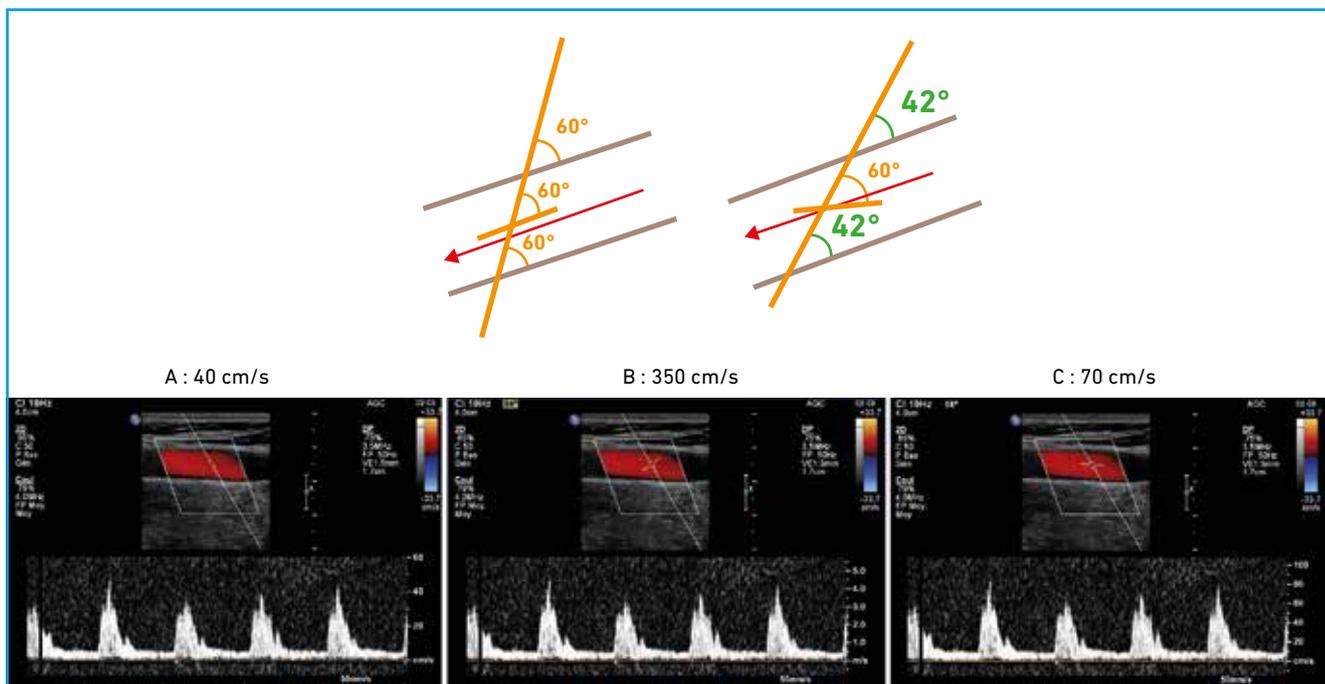
maîtrise technique insuffisante qui peuvent conduire à des réglages inadéquats, un problème d'angulation ou de correction d'angle (**fig. 6**). La limitation technique peut également tenir à la machine utilisée, mais c'est de moins en moins le cas. On peut, par contre, être contraint par un choix insuffisant de sondes.

D'autres pièges sont plutôt liés au patient. Ce sont ainsi les calcifications, les boucles et *kinkings*, les lésions controlatérales, les occlusions ou pseudo-occlu-

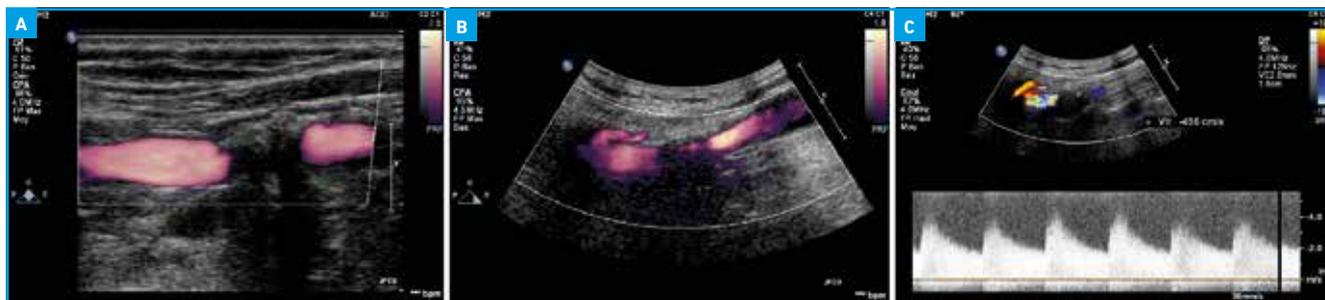
sions, les augmentations ou, *a contrario*, les réductions de débit cardiaque.

Les lésions calcifiées sont souvent considérées comme une limite à l'examen ultrasonore. La présence de calcifications peut rendre impossible la visualisation des lésions en raison de la présence d'un cône d'ombre. Pour autant, l'adaptation des réglages peut, dans bon nombre de cas, pallier cette limite. On peut ainsi augmenter le gain en Doppler couleur, diminuer la PRF. On peut également recourir à une sonde

de plus basse fréquence, voire à la sonde d'échocardiographie. Ces différentes adaptations vont dégrader la qualité de l'image ultrasonore, mais permettent souvent de juger de la présence ou non d'une sténose sans en assurer la quantification. Cette étape revient, comme à l'habitude, à l'analyse du flux Doppler. Ici, il convient d'effectuer le tir Doppler à la sortie du cône d'ombre (**fig. 7**). On se guide alors sur l'existence d'un *aliasing* qui témoigne de la sténose liée à la plaque calcifiée et permet de positionner la fenêtre Doppler. Les vitesses enre-



**Fig. 6 :** Impératifs techniques liés notamment à l'angulation et à la correction d'angle. Sur la même image figurent les vitesses obtenues avec des corrections d'angle différentes, c'est l'image C qui correspond à la correction adéquate.



**Fig. 7. A :** plaque calcifiée avec un cône d'ombre important. **B :** l'adaptation des réglages en Doppler permet de dégager un flux. **C :** en Doppler pulsé, positionné en regard de la zone d'*aliasing*, on met en évidence la sténose avec une vitesse maximale systolique à 400 cm/s.



Fig. 8 : Plicature de la carotide interne haute.

gistrées à ce niveau sont représentatives du rétrécissement. Enfin, en présence de calcifications, l'injection de produit de contraste ultrasonore permettra souvent de s'affranchir de la limite liée à ces calcifications.

La présence de boucles ou de plicatures peut dans certains cas prêter à confusion avec l'existence d'une sténose. Il faut dire d'ailleurs que certaines de ces plicatures constituent de réels rétrécissements. L'évaluation précise des vitesses est parfois difficile tant les tortuosités peuvent être complexes (fig. 8). Il faut s'attacher à bien suivre le trajet de l'artère en changeant si nécessaire les plans de coupes. L'utilisation d'une sonde de grand champ peut s'avérer précieuse. Un piège classique consiste en l'accélération des vitesses Doppler en l'absence de sténose, en cas d'occlusion carotidienne contralatérale. Ici, la suppléance exercée par le polygone de Willis, et notamment la communicante antérieure, conduit à une accélération des vitesses dans la carotide perméable (fig. 9). Ce phénomène peut

être particulièrement critique quand il existe une sténose légère à modérée de la carotide interne, qui peut donc être surévaluée. Le rapport carotidien systolique (vitesse systolique maximale au niveau de la carotide interne/vitesse maximale systolique au niveau de la carotide commune homolatérale) permet de redresser le diagnostic. Le diagnostic différentiel entre occlusion et pré-occlusion peut constituer un piège d'évaluation. Pour autant, les conséquences cliniques sont ici limitées, la conduite thérapeutique ne sera pas différente dans l'extrême majorité des cas. Quoiqu'il en soit, en présence d'un aspect évoquant une occlusion de carotide interne, il faut s'attacher à rechercher un flux rési-

## POINTS FORTS

- En cas de sténose carotidienne, la stratégie thérapeutique repose en grande partie sur le degré de sténose.
- L'écho-Doppler est la méthode d'évaluation de première intention.
- Il est fondamental de préciser la méthode de calcul du degré de sténose.
- C'est la méthode NASCET qui est le plus souvent utilisée comme méthode de référence pour la corrélation avec l'évaluation vélocimétrique du degré de sténose.
- Une méthodologie rigoureuse s'appuyant sur toutes les modalités de l'écho-Doppler est indispensable.
- Les réglages de la machine doivent être adaptés aux conditions hémodynamiques du patient.

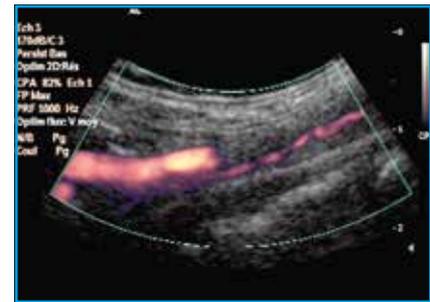


Fig. 10 : Pseudo-occlusion.

duel en diminuant la PRF. Ce flux peut être d'allure filiforme, constituant le classique "string sign" (fig. 10). Dans la majorité des cas, en Doppler pulsé, on enregistrera un flux de basse vitesse. Parmi les pièges de l'écho-Doppler,

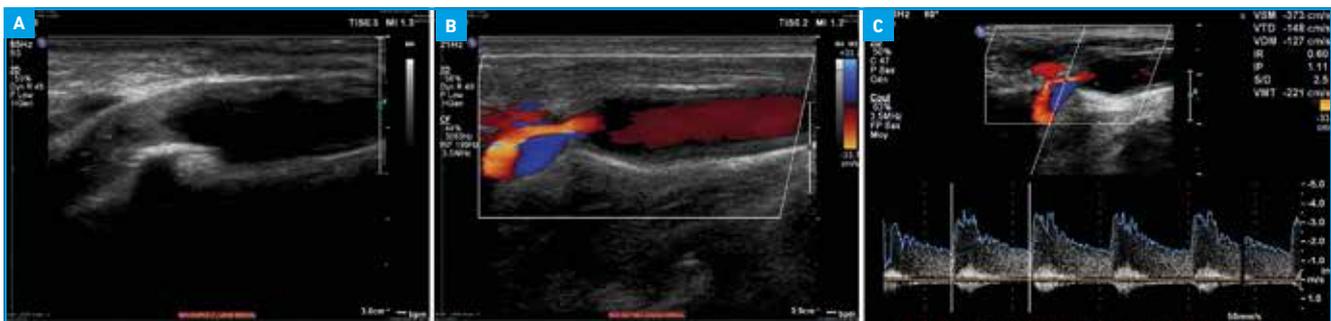


Fig. 9. A : occlusion de la carotide interne droite. B : sténose de la carotide interne gauche. C : vitesse maximale systolique à 373 cm/s rapport carotidien systolique à 3,2 traduisant une sténose de l'ordre de 60 % en mode NASCET, inférieure à ce que laisserait penser la vitesse maximale systolique.

## I Revues générales

figurent les variations liées aux conditions hémodynamiques générales. On peut ainsi observer une augmentation des vitesses en cas d'hyperdébit, ce peut être le cas face à une hyperthyroïdie qui pourrait conduire à la surestimation d'une sténose. Un hypodébit peut mener, lui, à une sous-estimation, ainsi en cas de diminution du débit cardiaque, en cas de sténose aortique ou de sténose proximale d'un gros tronc. Dans toutes ces circonstances, il faut rechercher le caractère uni- ou bilatéral de l'anomalie et recourir au rapport carotidien systolique pour corriger l'évaluation si nécessaire. La présence de lésions d'aval peut aussi contribuer à une sous-estimation des vitesses, notamment une diminution des vitesses diastoliques, encore une fois le rapport carotidien permet de rectifier.

Ainsi, l'évaluation des sténoses de la carotide interne peut être l'objet de nombreux pièges. Néanmoins, le respect d'une méthodologie systématique et une adaptation adéquate des réglages de la machine permettent souvent de pallier ces pièges. Bien évidemment, dans un nombre de cas limités, l'évaluation ultrasonore peut s'avérer difficile voire

impossible, il faut alors recourir à une autre méthode d'imagerie non invasive, angio-scanner ou angio-RM, en sachant que ces méthodes peuvent également être prises en défaut et ont leurs propres limites. Ainsi, les calcifications pour le scanner ou la surestimation des sténoses voire les fausses occlusions en IRM.

Rappelons enfin que la décision d'intervention en cas de sténose carotidienne repose, indépendamment du caractère symptomatique ou asymptomatique, sur l'écho-Doppler associé à une autre méthode d'imagerie non invasive ou à un deuxième examen ultrasonore réalisé par un opérateur expérimenté.

### BIBLIOGRAPHIE

1. RATCHFORD EV, JIN Z, DI TULLIO MR *et al.* Carotid bruit for detection of hemodynamically significant carotid stenosis: the Northern Manhattan Study. *Neurol Res*, 2009;31:748-752.
2. DE WEERD M, GREVING JP, HEDBLAD B *et al.* Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. *Stroke*, 2014;45:2366-2371.
3. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients high with grade stenosis. *N Engl J Med*, 1991;325:445-453.
4. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*, 1998;351:1379-1387.
5. OTA H, TAKASE K, RIKIMARU H *et al.* Quantitative vascular measurements in arterial occlusive disease. *Radiographics*, 2005;25:1141-1158.
6. ABOYANS V, RICCO JB, BARTELINK MEL *et al.* ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*, 2017 Aug 26.
7. SPENCER MP, REID JM. Quantitation of carotid stenosis with continuous-wave (C-W) Doppler ultrasound. *Stroke*, 1979;10:326-333.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Revue générale

# Maladie coronaire et alcool

**RÉSUMÉ :** Au cours des 3 dernières décennies, les données observationnelles convergent largement vers une association entre une consommation légère à modérée d'alcool (jusqu'à 1 verre par jour chez les femmes et jusqu'à 2 verres par jour chez les hommes) et un risque plus faible de maladies cardiovasculaires par une réduction de la maladie coronarienne. La plupart des études suggèrent une relation de type courbe en "J", avec un effet cardioprotecteur maximal pour 2 à 5 verres par jour [1], contrebalancé ensuite par une augmentation de la cardiomyopathie, de la mort subite et de l'AVC hémorragique à des niveaux de consommation plus élevés (sans compter la survenue de cancers). Des preuves continuent d'émerger sur les mécanismes physiologiques et génétiques par lesquels l'alcool peut influencer sur le risque CV, en modulant l'expression de certains facteurs de risque (HTA, surpoids, diabète). Le débat se poursuit également pour savoir s'il existe des différences importantes selon le type de boisson alcoolisée. Dans l'ensemble, l'alcool comporte encore d'importantes répercussions sur la santé publique, justifiant une prudence constante et des recommandations actualisées.



**L. LORGIS, C. RICHARD, PH. BUFFET, I. L'HUILLIER, Ch. GUENANCIA, G. POROT, M. FICHOT, Y. COTTIN**  
Service de Cardiologie Soins Intensifs,  
Hôpital universitaire François-Mitterrand,  
CHU de DIJON.

### Effets de l'alcool sur le système cardiovasculaire

La relation biphasique alcool-maladies cardiovasculaires (MCV) résulte d'effets physiologiques complexes à la fois protecteurs et nocifs pour le système CV : en effet, la consommation d'alcool est immédiatement associée à une augmentation de la fréquence cardiaque [2], un retard électromécanique [3], une vasodilatation et une altération de la fibrinolyse *in situ* [4] dans les heures suivant l'ingestion. Sur le moyen terme, ces effets sont contrebalancés par une amélioration des marqueurs inflammatoires, du profil lipidique et de la sensibilité à l'insuline [5]. L'impact immédiat de la consommation d'alcool peut être influencé à la fois par la quantité consommée mais aussi par la fréquence de consommation.

Une méta-analyse [6] incluant 23 études (29 457 participants) publiée en 2016 dans *Circulation* décrit le risque immédiat d'événements cardiovasculaires (IDM, AVC ischémique et hémorragique)

lié à une prise d'alcool : une consommation modérée d'alcool est associée à une majoration immédiate du risque cardiovasculaire, qui s'atténue après 24 heures, et semble même devenir protectrice contre l'infarctus du myocarde et les AVC hémorragiques (réduction de 30 % du risque relatif) ou les AVC ischémiques dans un délai d'une semaine (**fig. 1**). En revanche, la consommation excessive d'alcool (plus de 6 verres) est associée à un surrisque cardiovasculaire le lendemain et la semaine qui suit avec un risque relatif compris entre 2,3 et 6,2.

La constatation d'un risque cardiovasculaire immédiatement supérieur à la suite de la consommation d'alcool est particulièrement bien illustrée avec la pression artérielle. L'effet de la consommation d'alcool sur les chiffres tensionnels semble dépendre du type de prise, chronique ou aiguë. Ainsi, une prise unique d'alcool s'accompagne d'une chute tensionnelle dans les heures qui suivent, avec un effet rebond qui persiste plusieurs heures [7].

# Revue générale

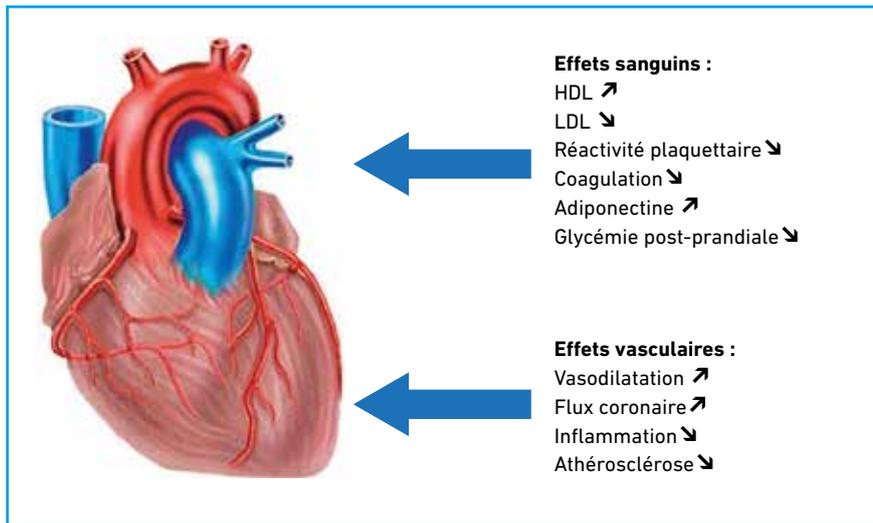


Fig. 1 : Mécanismes potentiels de protection cardiovasculaire associés à une consommation modérée d'alcool.

Les mécanismes par lesquels la consommation d'alcool agit sur la tension artérielle sont mal connus : effet sur les catécholamines ou diminution de la concentration intracellulaire de sodium sont des pistes proposées. En cas de consommation chronique, il existe une relation dose-dépendante avec une élévation des chiffres de la tension artérielle systolique et diastolique. Cette relation s'observe essentiellement pour des consommations supérieures à 2 verres/j, aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Néanmoins, une méta-analyse des essais examinant l'effet d'une réduction de la consommation sur les chiffres tensionnels met en évidence que c'est chez les patients gros buveurs (> 6 verres/j) que les résultats sont les plus remarquables, alors que les petits buveurs (≤ 2 verres/j) ne voient pas leurs chiffres tensionnels modifiés [8].

## Susceptibilité génétique et protection vasculaire de l'alcool

L'effet protecteur de l'alcool sur le risque cardiovasculaire est lié en grande partie à l'augmentation du HDL-cholestérol (HDL-C). Cet effet semble renforcé chez

les sujets porteurs de certains génotypes codant pour l'alcool déshydrogénase ADH3 et du gène de la protéine de transfert de cholestérol estérifié (CETP).

### 1. ADH3

Une consommation modérée d'alcool est associée à un risque réduit d'infarctus, quel que soit le génotype d'ADH3. L'alcool déshydrogénase (ADH) est une enzyme hépatique dont on peut identifier, chez l'homme, 7 gènes (*ADH1* à *ADH7*) qui codent pour des sous-unités

différentes. Les sous-unités sont associées 2 par 2 pour former des isoenzymes. Il existe un polymorphisme génétique pour les loci *ADH2* et *ADH3*. Les allèles *ADH2\*1*, *ADH2\*2* et *ADH2\*3* codent respectivement pour les sous-unités β1, β2 et β3, les allèles *ADH3\*1* et *ADH3\*2* pour les sous-unités γ1 et γ2. Par rapport à l'homozygotie pour l'allèle associé à un taux rapide d'oxydation de l'éthanol (γ1), l'homozygotie pour l'allèle associé à un taux lent d'oxydation de l'éthanol (γ2) a eu la plus grande réduction en risque (risque relatif [RR] 0,14 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,04-0,45).

Ainsi, l'hypothèse du rôle protecteur de l'alcool sur le risque cardiovasculaire peut se résumer ainsi : une élimination plus lente de l'alcool, due au déficit en *ADH3*, accentuerait l'effet bénéfique d'une consommation modérée d'alcool sur le risque cardiovasculaire. L'association la plus forte est toutefois retrouvée chez les hommes homozygotes γ2γ2 consommant au moins 1 verre d'alcool par jour avec une réduction de l'ordre de 40 % du risque (fig. 2) [9].

### 2. Protéine de transfert de cholestérol estérifié (CETP)

La consommation modérée d'alcool protège de l'infarctus en partie par une

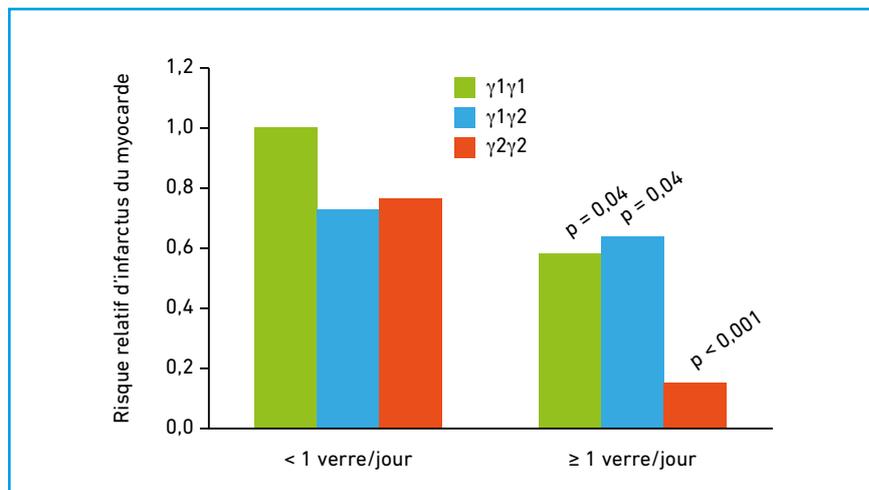


Fig. 2 : Risque relatif d'infarctus du myocarde selon les génotypes d'alcool déshydrogénase (ADH). D'après les travaux de Fumeron F et al. [10].

élévation du cholestérol HDL liée à une diminution de l'activité du complexe enzymatique CETP. Le polymorphisme TaqI B du gène de la CETP est constamment associé au HDL : l'allèle B2 augmente le HDL. Dans l'étude ECTIM (Étude cas-témoins sur l'infarctus du myocarde : environ 700 cas et 700 témoins de sexe masculin), ce résultat est particulièrement significatif ( $p < 0,0001$ ) [10]. Cependant, la protection cardiovasculaire liée à l'augmentation du HDL-cholestérol par l'alcool semble restreinte aux sujets porteurs du génotype de la CETP TaqI B2B2. L'effet bénéfique du génotype apparaît au-dessus de 25 g/j d'alcool pour les concentrations en HDL et de 50 g/j pour le risque d'infarctus. Cet effet est une interaction avec l'éthanol, quelle que soit son origine, puisqu'il s'observe dans des pays aussi différents en termes de types de consommation que l'Irlande du Nord et la France.

### Interaction alcool et médicaments cardiovasculaires

L'alcool déshydrogénase est, chez les consommateurs occasionnels, la principale enzyme du métabolisme de l'éthanol. Elle est également responsable de la première étape de l'oxydation de 2 médicaments cardiotoniques : la digitoxine et la digoxine, extraites de la digitale. Une compétition entre l'éthanol et ces médicaments au niveau de l'ADH a été démontrée *in vitro*, mais ses répercussions cliniques ne sont pas établies. L'éthanol est en partie absorbé au niveau gastrique, or la muqueuse gastrique contient de l'alcool-déshydrogénase (ADH) qui est responsable d'un métabolisme de premier passage de l'éthanol (premier métabolisme transformant une fraction de l'éthanol avant qu'il n'atteigne la circulation générale). L'aspirine pourrait avoir une influence sur l'éthanolémie similaire à celle des antagonistes des récepteurs H2 comme la cimétidine qui peuvent, dans certaines conditions, inhiber l'ADH ; on peut

ainsi s'attendre à une diminution de l'effet de premier passage, avec pour conséquence une augmentation de l'éthanolémie. Toutefois, les résultats obtenus *in vivo* sont contradictoires.

### Synthèse et recommandations

Les boissons alcoolisées ne sont pas indispensables au régime. Les conséquences de la consommation sur l'organisme varient selon l'importance et les modalités d'usage (excessif ou non, aigu ou chronique) et dépendent de nombreux facteurs environnementaux, raciaux et génétiques. La fiabilité des études épidémiologiques observationnelles dépend grandement de la précision avec laquelle la dose d'alcool consommée est mesurée, faute de marqueur biologique reflétant la consommation réelle d'alcool.

Certains travaux tels que celui rapporté par nos collègues suisses démontre l'utilité des taux sanguins de *Carbohydrate-deficient transferrin* (CDT), un marqueur permettant de détecter une consommation chronique et abusive d'alcool [11] chez des patients désormais exposés à l'évolution assez inquiétante de la taille des verres !!! Une étude [12] publiée dans le prestigieux *BMJ* décrit la taille des verres à vin en Angleterre entre 1700 et 2017. Leur volume a progressé de 70 à 450 mL avec une moyenne de 250 mL. Si cela semble anecdotique et si l'étude ne permet pas de déduire que l'augmentation de la taille du verre est liée à la hausse de la consommation de vin au Royaume-Uni, cette observation attire cependant

## POINTS FORTS

- La relation qui lie consommation d'alcool et santé cardiovasculaire tient en cette phrase célèbre du philosophe suisse Paracelse (1493-1541) : "Le poison est dans tout, et rien n'est sans poison. Le dosage en fait un poison ou un remède."

l'attention sur la taille du verre de vin comme un domaine à approfondir dans le contexte de la santé publique.

Si les études épidémiologiques récentes ont révélé une association entre la consommation d'alcool et une diminution du risque de maladie coronaire, il reste à établir si cette association relève de la seule consommation d'alcool ou de facteurs additionnels (tels que le style de vie) et à comprendre les mécanismes biologiques d'un tel effet. Ainsi, les recommandations de l'ESC [13] proposent une consommation modérée d'alcool (20 g/j chez l'homme et 10 g/j chez la femme) parmi les mesures diététiques intervenant dans la prise en charge d'une cardiopathie ischémique. Toutefois, on peut suggérer un certain nombre de voies de recherche pour l'avenir parmi lesquelles : continuer à développer les recherches sur les susceptibilités génétiques et individuelles aux effets de l'alcool, en particulier sur l'augmentation du HDL-cholestérol, la prise de poids ou la répartition des graisses...

Malgré de nombreux facteurs de confusion, une consommation modérée d'alcool reste recommandable chez les coronariens consommant des boissons alcoolisées. Rien ne dit en revanche qu'il faille initier ce comportement chez les patients abstinents.

### BIBLIOGRAPHIE

1. YANG Y, LIU DC, WANG QM *et al.* Alcohol consumption and risk of coronary artery disease: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutrition*, 2016;32:637-644.

## I Revues générales

2. SPAAK J, MERLOCCO AC, SOLEAS GJ *et al.* Dose-related effects of red wine and alcohol on hemodynamics, sympathetic nerve activity, and arterial diameter. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008;294:H605-H612.
3. SENGUL C, CEVIK C, OZVEREN O *et al.* Acute alcohol consumption is associated with increased interatrial electromechanical delay in healthy men. *Cardiol J*, 2011;18:682-686.
4. HENDRIKS HF, VEENSTRA J, VELTHUIS-TE WIERIK EJ *et al.* Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *BMJ*, 1994;308:1003-1006.
5. BRIEN SE, RONKSLEY PE, TURNER BJ *et al.* Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*, 2011;342:d636.
6. MOSTOFSKY E, CHAHAL HS, MUKAMAL KJ *et al.* Alcohol and Immediate Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Circulation*, 2016;133:979-987.
7. KAWANO Y, ABE H, KOJIMA S *et al.* Acute depressor effect of alcohol in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 1992;20:219-226.
8. ROERECKE M, KACZOROWSKI J, TOBE SW *et al.* The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*, 2017;2:e108-e120.
9. HINES LM, STAMPFER MJ, MA J *et al.* Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2001;344:549-555.
10. FUMERON F, BETOULLE D, LUC G *et al.* Alcohol intake modulates the effect of a polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene on plasma high density lipoprotein and the risk of myocardial infarction. *J Clin Invest*, 1995;96:1664-1671.
11. LEGROS FJ, NUYENS V, BAUDOIX M *et al.* Use of capillary zone electrophoresis for differentiating excessive from moderate alcohol consumption. *Clin Chem*, 2003;49:440-449.
12. ZUPAN Z, EVANS A, COUTURIER DL *et al.* Wine glass size in England from 1700 to 2017: a measure of our time. *BMJ*, 2017;359:j5623
13. PERK J, DE BACKER G, GOHLKE H *et al.* European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012;33:1635-1701.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

### Entresto, disponible dans les pharmacies de ville

Entresto est, depuis le 11 octobre 2018, inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ainsi que sur celle des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Le traitement est maintenant disponible dans les pharmacies de ville.

Entresto (sacubitril/valsartan), approuvé par les autorités européennes fin 2015 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite chez les patients adultes, est désormais remboursable chez les patients ayant une insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA, avec une FEVG  $\leq$  35 %, symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et qui nécessitent une modification de traitement.

Entresto a bénéficié d'un statut d'évaluation accéléré par le CHMP compte tenu de son caractère innovant. C'était la première fois qu'un médicament obtenait ce statut dans le domaine de la cardiologie. Depuis, Entresto a reçu le Prix Galien France 2017, la plus haute distinction attribuée à la recherche et à l'innovation pharmaceutique.

Depuis début 2016, le traitement était disponible en France dans le cadre du dispositif post-ATU et dispensé par les pharmacies des hôpitaux autorisées à rétrocéder. À ce jour, plus de 35 000 patients ont déjà pu bénéficier d'Entresto.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Novartis

## Revue générale

# Comment prescrire une activité physique à un cardiaque âgé ?

**RÉSUMÉ :** La pratique de l'activité physique régulière est un des moyens de lutter contre l'évolution des pathologies cardiovasculaires. C'est aussi un des moyens de lutter contre l'entrée dans la dépendance chez la personne âgée. Cependant, cette pratique doit être encadrée et individualisée. Elle peut relever aujourd'hui d'une prescription médicale et être dispensée par des professionnels de santé : kinésithérapeutes, ergothérapeutes, professeurs d'activité physique adaptée en fonction de la pathologie sous-jacente et de l'autonomie du patient.

Dans tous les cas, le patient cardiaque doit bénéficier d'un bilan préalable auprès de son cardiologue afin de vérifier l'absence de contre-indication à la pratique de l'activité et, le cas échéant, les limites de cette activité. La prescription d'activité physique se fait selon le principe FITT (Fréquence, Intensité, Type et Time pour Durée), elle doit donc être individualisée.



**S. KUBAS**  
Centre Bois-Gibert, BALLAN-MIRÉ.

Les pathologies cardiovasculaires sont responsables chaque année en Europe de millions de décès. L'amélioration de la prise en charge des patients par les techniques de revascularisation, les traitements médicamenteux et la prévention cardiovasculaire ont fait reculer l'âge d'entrée dans la pathologie. En parallèle, le vieillissement de la population et l'allongement de l'espérance de vie font que la population de patients cardiaques âgés a considérablement augmenté.

Dans l'étude INTERHEART [1], 6 facteurs de risque cardiovasculaire mais également des facteurs protecteurs (dont la pratique régulière d'une activité physique) ont été mis en évidence. Face à un patient âgé comme à un patient jeune, l'enjeu pour les cardiologues est de diminuer le risque de récurrence de la maladie cardiovasculaire en insistant sur la modification des habitudes de vie et notamment en prônant l'activité physique.

Plus spécifiquement, chez la personne âgée, le maintien de l'autonomie est un enjeu majeur de santé publique.

### La personne âgée : de qui parle-t-on ?

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on parle de personne âgée au-delà de 60 ans. Cependant, l'âge réel n'est pas l'âge physiologique et d'autres paramètres sont à prendre en considération avant de prescrire une activité physique. En effet, la personne âgée est porteuse en moyenne de 3 comorbidités associées qui la rendent plus vulnérable. Parmi celles-ci, on retrouve le plus souvent les pathologies cardiovasculaires, respiratoires, l'anémie, le diabète, l'insuffisance rénale et les troubles cognitifs.

Une nouvelle entité a été récemment décrite : la personne âgée "fragile" qui présente une baisse multisystémique

## I Revues générales

des réserves fonctionnelles entraînant une vulnérabilité plus importante avec risque de dépendance et de décès.

Enfin, le passé d'activité physique est également à prendre en considération. En effet, un ancien athlète n'a pas les mêmes capacités, les mêmes connaissances ni la même motivation pour la pratique de l'activité physique qu'une personne restée sédentaire une partie de sa vie.

### Quels sont les effets du vieillissement sur la pratique de l'activité physique ?

Les effets du vieillissement sont visibles sur les différentes fonctions de l'organisme. Sur le plan cardiovasculaire, la baisse de la compliance vasculaire, de la vasodilatation endothélio-dépendante et l'augmentation de la post-charge rendent plus difficile l'adaptation à l'exercice. La structure myocardique se modifie également avec l'apparition de fibrose, une tendance à l'hypertrophie et à des troubles de la relaxation. Enfin, sur le plan périphérique, la sarcopénie due à la malnutrition, l'immobilisation et l'inflammation ainsi que des troubles de la ventilation engendrent une diminution des capacités physiques avec baisse de  $VO_2 \text{ max}$  (- 1 mL/kg/an) [2-3].

### La pratique de l'activité physique est-elle bénéfique chez la personne âgée ?

L'activité physique reste bénéfique à tout âge, quelle que soit la pathologie, dans la mesure où le patient est évalué au préalable et que l'activité physique proposée est adaptée. Elle améliore les capacités fonctionnelles maximales et sous-maximales avec augmentation du  $VO_2 \text{ max}$  et du seuil ventilatoire [4]. Elle permet également de préserver le tonus musculaire, la souplesse et l'équilibre. Elle participe à la baisse de l'insulinorésistance et du déclin cognitif [5].

Chez la femme, du fait de la baisse des estrogènes, on assiste à une perte de 0,5 à 1 % de la masse osseuse par an. L'activité physique permet une augmentation de la densité osseuse et donc le recul de l'ostéoporose [6]. Une diminution de l'incidence de certains cancers a également été décrite. Tous ces effets permettent de réduire le risque de chute, d'améliorer la qualité de vie et donc de reculer l'entrée dans la dépendance d'environ 6 ans.

### Quelles précautions à prendre chez le cardiaque âgé ?

L'exercice physique intense est associé à un risque de mort subite et de fibrillation auriculaire tandis que l'activité physique modérée, de par ses effets bénéfiques, peut réduire l'incidence de la fibrillation auriculaire [7].

Comme pour toute prescription d'activité physique chez un patient cardiaque, un bilan préalable est nécessaire. Celui-ci doit comporter un interrogatoire minutieux à la recherche de symptômes d'angor, de dyspnée et d'arythmie. Le cardiologue doit pratiquer un électrocardiogramme de repos et assurer le suivi habituel de son patient par échocardiographie et évaluation à l'effort. Le test de marche de 6 minutes est un bon reflet de la capacité physique du patient et permet de guider la prescription d'activité physique.

Même si la majorité des patients cardiaques âgés est adressée en centre de soins de suite et réadaptation (SSR) polyvalent ou gériatrique, la personne âgée devrait bénéficier d'une réadaptation cardiaque en soins de suite et réadaptation spécialisés avec des effets en termes de capacités fonctionnelles comparables à ceux des patients plus jeunes [8-9]. Les effets de la réadaptation cardiaque sont également démontrés sur l'amélioration des capacités fonctionnelles post-TAVI ou dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée [10-11].

### Quelle prescription d'activité physique ?

Toute prescription d'activité physique doit être individualisée et tenir compte de l'âge mais aussi des comorbidités, de la pathologie cardiaque sous-jacente, du passé sportif du patient et de ses capacités fonctionnelles. Ces dernières sont évaluées par l'interrogatoire portant sur les activités quotidiennes réalisées, les activités de loisir, les transports. Une évaluation à l'effort par test d'effort standard ou cardiorespiratoire ou par un test de marche de 6 minutes permet de stratifier le risque du patient et de prescrire l'activité physique en toute sécurité [7]. Une évaluation plus spécifiquement gériatrique est nécessaire concernant l'autonomie, les fonctions cognitives, le risque de chute par la réalisation du "Timed up & go test".

Depuis le 30 décembre 2016, la loi permet la prescription de l'activité physique par le médecin traitant à des patients porteurs d'une affection longue durée (ALD). Le décret d'application précise les conditions dans lesquelles ces activités sont dispensées et prévoit les modalités d'intervention et de restitution des informations au médecin traitant [12].

Le dictionnaire Médicosport-Santé [13] détaille la pratique de l'activité physique selon le type de prévention et le public concerné avec une déclinaison pour les pathologies principales et les différentes disciplines. Le risque des patients est ainsi stratifié en 3 niveaux :

- niveau 1 : public pouvant bénéficier d'une activité physique de type "loisir" sans précaution particulière, c'est le concept du sport-santé pour tous ;
- niveau 2 : sport-santé pour un public spécifique ;
- niveau 3 : sport-santé pour un public fragile ; l'activité physique est effectuée en milieu spécialisé extra-fédéral.

Ainsi, la personne âgée est évaluée avec un niveau de risque de 2 et la personne âgée fragile avec un niveau de risque de 3. Le patient porteur d'une corona-

ropathie est évalué en niveau 1 s'il est à faible risque évolutif, en niveau 2 s'il est à risque intermédiaire et en niveau 3 s'il est à haut risque. En fonction du niveau de risque, les professionnels recommandés pour encadrer ces patients sont différents. Les patients évalués en niveau 3 relèvent d'un encadrement par des kinésithérapeutes et des ergothérapeutes, les patients en niveau 2 par des professeurs d'activité physique adaptée et les patients en niveau 1 peuvent être pris en charge par des détenteurs d'un brevet d'État.

La prescription d'activité physique se fait sur le principe FITT (Fréquence, Intensité, Type et *Time* pour Durée).

### 1. Fréquence et durée

Selon l'OMS [14], il est recommandé de pratiquer chaque semaine au moins 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue. L'activité d'endurance devrait être pratiquée par périodes d'au moins 10 minutes. Les personnes âgées dont la mobilité est réduite devraient pratiquer une activité physique visant à améliorer l'équilibre et à prévenir les chutes au moins 3 jours par semaine.

### 2. Intensité

Chez la personne âgée, il n'est probablement pas judicieux de prescrire l'activité physique selon une fréquence cardiaque cible, sauf éventuellement s'il s'agit d'un ancien sportif. L'échelle de Borg (**fig. 1**), échelle subjective de sensation, semble plus adaptée à une cible entre 12 et 14. Elle peut parfois être difficile à utiliser et on lui préférera le cas échéant le terme d'"aisance respiratoire" pour s'assurer d'une intensité adéquate.

### 3. Type

L'activité physique de type aérobie en continu ou en *interval training* est l'ac-

## POINTS FORTS

- La pratique de l'activité physique retarde l'entrée dans la dépendance.
- La pratique de l'activité physique augmente les capacités fonctionnelles des patients même âgés.
- La réadaptation cardiovasculaire a un intérêt même chez le patient cardiaque âgé.
- La prescription de l'activité physique nécessite une approche individualisée avec évaluation préalable de la pathologie, des capacités fonctionnelles et cognitives, et du risque de chute.
- L'OMS recommande la pratique hebdomadaire d'au moins 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée.
- La loi permet désormais au médecin traitant de prescrire l'activité physique aux patients porteurs d'une ALD et/ou aux personnes âgées.

Comment percevez-vous votre effort ?	
6	
7	Très, très facile
8	
9	Très facile
10	
11	Quelque peu difficile
12	
13	Un peu difficile
14	
15	Difficile
16	
17	Très difficile
18	
19	Très, très difficile
20	

Fig. 1 : Échelle de Borg.

tivité la plus recommandée. Elle permet d'améliorer les capacités fonctionnelles des patients mais aussi de diminuer la masse grasse et de freiner la perte de masse osseuse. L'entraînement en fractionné est rapidement efficace et particulièrement bien toléré chez la personne âgée fragile, la plus déconditionnée [15].

Ce type d'activité se fait sur cycloergomètre, tapis mais aussi en extérieur par la marche ou le vélo.

Les exercices en résistance sont adaptés et recommandés pour maintenir un bon tonus musculaire ; ils devraient être pratiqués au moins 2 jours par semaine. Ainsi, la gymnastique segmentaire utilisant du petit matériel (poids, bandes élastiques, bracelets lestés) ou des bancs de musculation et l'aquagym sont des activités très appréciées de la personne âgée en particulier en surpoids et/ou avec des problèmes orthopédiques.

La plupart des patients doivent être encouragés à pratiquer ou à poursuivre l'activité physique instaurée en réadaptation. Certains sont d'anciens athlètes qu'il est nécessaire de bien évaluer, de bien éduquer vis-à-vis de la pathologie cardiaque afin qu'ils pratiquent leur activité en toute sécurité.

L'objectif de la prescription de l'activité physique chez le patient cardiaque âgé est de lui permettre de maintenir une activité au long cours. L'intérêt est

## Revue générale

<p>Docteur X</p>	<p><b>Madame Raymonde B</b> Née le 21/02/1940, 78 ans</p>
<p>Prescription d'activité physique pour 3 mois à dispenser par un professeur d'activité physique adaptée (APA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pratiquer la marche à pied 5 fois par semaine pendant 30 minutes en aisance respiratoire (ou "un peu difficile" sur l'échelle de Borg 12-14)</li> <li>- pratiquer une activité de gymnastique douce 2 fois par semaine</li> </ul>	
<p>Contexte:</p> <p>Infarctus du myocarde avec stents le 12/11/2017, FEVG 65 %</p> <p>Bilan cardiologique à 3 mois normal (épreuve d'effort du 15/02/2018 négative, menée à 80 W pour 76 % de la FMT)</p> <p>Insuffisance rénale modérée</p>	
<p>Fait à Tours, le 16/02/2018</p>	

Fig. 2 : Exemple d'ordonnance d'activité physique.

double, à la fois sur le pronostic cardiovasculaire et sur le recul de l'entrée dans la dépendance. Pour cette raison il est important pour les cardiologues d'adresser les patients cardiaques même âgés à des centres de réadaptation cardiaque spécialisés puis, à la sortie, de les aiguiller vers des coaches individuels ou vers les clubs Cœur & Santé de la Fédération Française de Cardiologie, par le biais d'une ordonnance d'activité physique par exemple (fig. 2). Il est nécessaire de respecter leur affinité pour tel ou tel type d'activité. Chez les patients les plus fragiles, le simple fait de se déplacer, seul ou avec un professionnel de santé, est bénéfique et doit être encouragé.

### BIBLIOGRAPHIE

1. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study): Case-control study. *Lancet*, 2004;364:937-952.
2. FLEG JL, MORELL CH, BOS AG *et al.* Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation*, 2005;112:674-682.
3. CERRETELLI P. Traité de physiologie de l'exercice et du sport. *Elsevier*, 2002.
4. LEMURALM, VONDUVILLARD SP, MOOKERJEE S. The effects of physical training of functional capacity in adults. Ages 46 to 90: a meta-analysis. *J Sports Med Phys Fitness*, 2000;40:1-10.

5. RIVIÈRE D, RUFFEL L, PILLARD F. Beneficial effects of physical activity after fifty years. Literature review. *BEH*, 2015; 30-31:545-551.
6. NIKANDER R, SIEVÄNEN H, HEINONEN A *et al.* Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Med*, 2010;8:47.
7. D'SILVA A, SHARMA S. Management of mature athletes with cardiovascular conditions. *Heart* 2017. pii: heart-jnl-2016-310744. doi: 10.1136/heart-jnl-2016-310744. [Epub ahead of print]
8. PASQUALI SK, ALEXANDER KP, PETERSON ED. Cardiac rehabilitation in the elderly. *Am Heart J*, 2001;142:748-755.
9. SUAYA JA, STASON WB, ADES PA *et al.* Cardiac rehabilitation and survival older coronary patients. *J Am Coll Cardiol*, 2009;54:25-33.
10. EICHLER S, SALZWEDEL A, REIBIS R *et al.* Multicomponent cardiac rehabilitation in patients after transcatheter aortic valve implantation: predictors of functional and psychocognitive recovery. *Eur J Prev Cardiol*, 2017;24:257-264.
11. CHAN E, GIALLAURIA F, VIGORITO C *et al.* Exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2016;86:759.
12. Décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016 relatif aux conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée. JORF n°0304 du 31 décembre 2016, texte 48. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decree/2016/12/30/2016-1990/jo/texte>
13. Medico-sport santé: le dictionnaire à visée médicale des disciplines sportives. Avril 2017 <http://franceolympique.com/files/File/actions/sante/outils/MEDICOSPORT-SANTE.pdf>
14. OMS: Recommandations mondiales en matière d'activité physique pour la santé.
15. WISLÖFF U, STOYLEN A, LOENNECHEN JP *et al.* Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*, 2007;115:3086-3094.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Revue générale

# Traitement hormonal de la ménopause et risque cardiovasculaire

**RÉSUMÉ :** Les femmes vivent maintenant plus d'un tiers de leur vie après la survenue de la ménopause. L'arrêt de la production endogène d'estrogènes pendant cette période s'accompagne de troubles fonctionnels (troubles du climatère) qui affectent la qualité de vie. Ces symptômes peuvent être soulagés par un traitement hormonal de la ménopause (THM) initialement basé sur l'administration d'estrogènes couplés ou non à un progestatif.

Par ailleurs, la carence estrogénique favorise l'augmentation de certaines pathologies, telles l'ostéoporose ou les maladies coronaires.

Dans cette revue, après avoir rappelé les enseignements de l'étude *Women Health Initiative (WHI)*, nous tenterons de résumer l'état actuel des connaissances concernant le THM et le risque cardiovasculaire.



**M.-C. VALÉRA, C. FONTAINE,  
F. LENFANT, F. TRÉMOLLIÈRES,  
P. GOURDY, J.-F. ARNAL**

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U1048 and Université Toulouse III, I2MC, TOULOUSE.

### Impact cardiovasculaire des THM : les enseignements de l'étude WHI

#### 1. Les résultats de l'étude WHI

En 2002, les premiers résultats de cet essai d'intervention, randomisé contre placebo, incluant environ 16 000 femmes ménopausées, ont été publiés après une moyenne de 5,2 ans de traitement avec des estrogènes conjugués équinés (ECE, mélange d'estrogènes extraits de l'urine de juments gravides) en combinaison avec un progestatif de synthèse : l'acétate de médroxyprogestérone (AMP). Le message délivré au public et aux médecins était que cette combinaison hormonale augmentait le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et de cancer du sein, mais de manière très inattendue, et contrairement à ce qui était espéré, d'accidents coronaires (*fig. 1*) [1].

Un deuxième volet de l'étude portait sur des femmes ménopausées hystérectomisées qui recevaient soit de l'ECE seul, soit un placebo. Ce second essai, en

revanche, n'a montré aucune augmentation du risque coronaire ni de risque de cancer du sein après un suivi de près de 7 ans [2]. Il a même été observé une nette tendance à la protection coronaire chez les femmes ménopausées depuis moins de 10 ans à l'inclusion. Cependant, une tendance à l'augmentation du risque de MTEV et une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral ont été observées chez les femmes hystérectomisées traitées par ECE seul (*fig. 1*) [2].

#### 2. Les limites de l'étude

Une des limites majeures de l'étude WHI est l'âge des participantes, pour la plupart éloignées de l'âge de la ménopause. En effet, près d'un quart des femmes de l'étude WHI étaient âgées de plus de 70 ans et la prise de la combinaison hormonale favorisait les événements coronariens essentiellement dans ce sous-groupe de femmes âgées, alors que les femmes plus jeunes (< 60 ans) présentaient une incidence coronarienne similaire au placebo [3].

## Revue générale

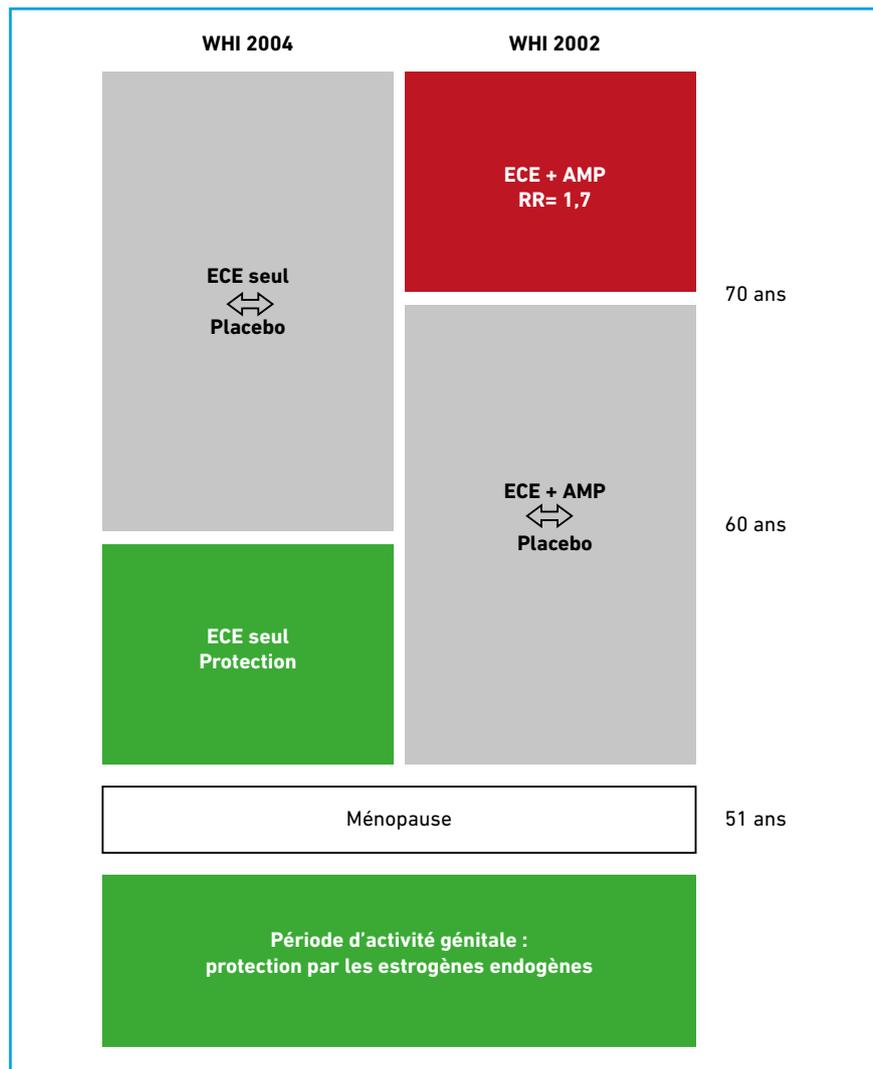


Fig. 1 : Influence des hormones endogènes et exogènes sur le risque coronaire.

Actuellement, au vu des ré-analyses de l'étude WHI, tout comme suite à la publication d'essais cliniques spécifiquement conçus pour tester cette hypothèse [4, 5], il semble que le THM puisse être utilisé avec un rapport bénéfice/risque favorable dans les 5 à 10 premières années suivant le début de la ménopause.

De plus, la voie d'administration des estrogènes tout comme le type de progestatif ont récemment émergé comme des déterminants importants du risque de MTEV, voire du risque d'AVC. À partir d'études de cohortes

ou d'études cas-témoins, l'impact de la voie d'administration des estrogènes sur les événements thromboemboliques montre un risque accru de MTEV chez les utilisatrices d'estrogènes oraux, mais pas transdermiques [6]. L'étude cas-contrôle ESTHER (*EStrogen and THromboembolism Risk study group*) réalisée sur près de 1 000 femmes ménopausées a montré que les estrogènes administrés par voie cutanée n'augmentent pas le risque thromboembolique à la différence des estrogènes administrés par voie orale [7].

L'étude E3N, constituée d'une cohorte de 80 308 femmes de la MGEN, a aussi mis en évidence un risque augmenté sous THM administré par voie orale alors qu'il ne l'est pas avec les estrogènes par voie cutanée [8].

Enfin, une méta-analyse des données actuelles montre un doublement du risque thrombotique lors de l'administration orale d'estrogènes et confirme la neutralité de la voie transdermique [9].

### Impact des THM sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaire

Les études d'observation montrent que le risque cardiovasculaire chez des femmes âgées de 35 à 65 ans est significativement plus bas que celui des hommes de même âge, et que le risque des femmes rejoint lentement celui des hommes après la ménopause. Quel est donc l'impact de la ménopause et de ses traitements sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaire ?

#### 1. Métabolisme lipidique

Durant la période d'activité génitale, les femmes présentent un profil lipidique moins athérogène que celui des hommes, avec des taux inférieurs de cholestérol LDL et des taux de cholestérol HDL généralement supérieurs. La ménopause est associée à une ascension des taux de LDL et de triglycérides et à une baisse du cholestérol HDL, contribuant à l'augmentation du risque cardiovasculaire des femmes après 50 ans.

De manière générale, les estrogènes endogènes, ainsi qu'un traitement estroprogestatif chez la femme ménopausée, orientent le métabolisme lipidique vers un profil moins athérogène. Néanmoins, cet effet métabolique bénéfique ne rend compte que partiellement de l'effet vasculoprotecteur de ces hormones [10]. Par ailleurs, l'évolution favorable du profil lipidique a été

parfaitement confirmée par les études HERS et WHI alors qu'aucun bénéfice vasculaire n'a été retrouvé.

## 2. Hypertension artérielle

L'incidence de l'hypertension artérielle (HTA) croît avec l'âge, et donc après la ménopause. Ainsi, le vieillissement et l'augmentation des facteurs de risque vasculaire liés à la carence estrogénique favorisent les modifications physiques et fonctionnelles de la paroi artérielle contribuant de façon indirecte à la majoration des chiffres tensionnels. Chez la femme ménopausée normo- ou hypertendue, on observe une réduction modeste ou l'absence de modification significative des chiffres tensionnels en réponse à l'administration chronique d'estrogènes par voie orale ou transdermique, le plus souvent associée à un progestatif [11]. Ainsi, au cours de l'étude WHI, les chiffres tensionnels n'ont pas été modifiés par la prise du THM.

## 3. Insulinorésistance et diabète

Un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux plaide en faveur d'un effet bénéfique des estrogènes vis-à-vis du risque de diabète de type 2. Après la ménopause, l'apparition d'une obésité de type androïde (abdominale) et l'installation d'une insulinorésistance sont favorisées, et le risque de survenue d'un diabète de type 2 s'accroît. De façon concordante, les études HERS et WHI ont rapporté une réduction significative de la résistance à l'action de l'insuline et de l'incidence du diabète de type 2 (-35 % et -21 % respectivement) chez les femmes ménopausées ayant reçu un THM estroprogestatif par comparaison à un placebo. De plus, des données expérimentales suggèrent que ces hormones pourraient aussi jouer un rôle clé en limitant la perte de la masse des cellules pancréatiques qui survient dans le cadre du diabète de type 2 par les phénomènes de lipotoxicité et glucotoxicité [12].

## 4. Marqueurs sériques d'inflammation et d'hémostase

Le type d'estrogènes utilisé dans les principales études d'intervention (ECE) et aussi son mode oral d'administration ont été mis en cause par la plupart des experts, principalement en Europe. En effet, il semble que l'effet de premier passage hépatique lié à l'administration orale d'estrogènes soit responsable d'effets systémiques délétères, en particulier pro-inflammatoires et prothrombotiques. Ce mode d'administration s'accompagne d'une majoration des taux circulants de protéines de l'inflammation telles que la *C Reactive Protein* (CRP) et de certains facteurs de la coagulation, et d'une augmentation du risque d'événement thromboembolique [13].

En revanche, le mode d'administration transdermique permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique et semble limiter ces effets délétères systémiques. Ainsi, l'étude cas-témoins française ESTHER a montré que la prise d'estrogènes par voie orale était associée à une augmentation significative du risque thromboembolique, tandis que la voie transdermique n'était pas associée à une majoration du risque [7]. Le type de progestatif associé influence également ce risque thrombotique. Aux États-Unis, l'AMP, progestatif de synthèse, est utilisé presque exclusivement et a un impact défavorable sur le risque coronarien et mammaire, alors qu'une grande variété d'autres progestatifs, tels que la progestérone naturelle micronisée ou les dérivés de prégnane, est prescrite dans les pays européens.

### Et l'avenir ? Le concept de TSEC et l'estérol

#### 1. TSEC

Un traitement idéal préserverait sélectivement les effets bénéfiques désirés des estrogènes sur la prévention des bouffées de chaleur, le tissu osseux et l'impact trophique sur le système uro-génital,

tout en réduisant leurs effets indésirables (risque thromboembolique veineux et artériel cérébral, et de cancer du sein). Cela a amené au développement du concept de TSEC (*Tissu Selective Estrogen Complex*), qui n'est pas évident à première vue puisqu'il consiste à associer un antagoniste à un agoniste. Il combine un modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes (SERM) à un ou plusieurs estrogènes, et ce afin d'optimiser les bénéfices conférés par chacune des molécules prises séparément. Ainsi a été développée par les laboratoires Pfizer l'association du bazédoxifène (BZA) avec l'ECE (estrogènes conjugués équins) [14]. Ce traitement est commercialisé aux États-Unis depuis 2 ans et a aussi obtenu l'agrément de l'Agence européenne des médicaments (pour la seule indication des troubles climatiques en Europe).

Le BZA est un SERM de 3<sup>e</sup> génération (aussi appelé "disrupteur" sélectif des récepteurs des estrogènes, SERD) avec des effets agonistes analogues à ceux des estrogènes sur l'os [15] et sur le métabolisme lipidique [16]. Il a été approuvé aux États-Unis pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il a des activités antagonistes originales dans certains tissus : en effet, contrairement aux autres SERMs, le BZA induit la dégradation d'ER $\alpha$  dans certains tissus tels que l'utérus et le sein, ce qui constitue un mécanisme original pour empêcher l'action des estrogènes sur ces deux cibles sexuelles. Chez la souris, dans le foie, le BZA agit en aigu comme un antagoniste, mais comme un agoniste suite à une exposition chronique [17]. Cela pourrait contribuer à la protection métabolique conférée par le BZA dans des modèles murins d'obésité et de diabète de type II [16]. Ces études mettent ainsi en évidence l'originalité de l'action du BZA en fonction du temps et des tissus. Toutefois, dans une étude randomisée de 3 ans menée sur des femmes post-ménopausées, une incidence accrue de MTEV a été observée dans les groupes traités par BZA seul par rapport aux témoins [18].

## Revue générale

Dans des études cliniques en double aveugle, le BZA en association avec l'ECE améliore les symptômes climactériques et inhibe la résorption osseuse sans induire d'hyperplasie de l'endomètre et sans modifier la densité mammaire [19]. En outre, dans un essai randomisé comparant ECE associé à BZA à un placebo dans une cohorte de 2 000 femmes, il n'y avait aucune différence entre les 2 groupes concernant le risque de thrombose veineuse, mais la puissance de cet essai n'était pas suffisante pour permettre de conclure sur ce paramètre [20]. Les facteurs de coagulation étaient légèrement modifiés par le traitement dans cet essai, mais il n'y avait pas de potentialisation des effets hépatiques de l'association BZA + ECE par rapport à chacun des 2 composés administrés seuls [20]. Concernant le risque coronaire, l'interaction entre les CEE et le BZA n'est pas aisée à prédire. Enfin, d'après les données actuelles, on peut escompter sinon une protection du moins une neutralité, puisque les modélisations chez le primate non humain apparaissent bien corrélées à la clinique concernant le risque coronaire [21, 22].

De la même manière, d'après les données actuelles de WHI 2004, on peut escompter sinon une protection du moins une neutralité en ce qui concerne le cancer du sein, ce qui serait un progrès majeur par rapport aux THM actuels. Cependant, la certitude sur ce point nécessiterait un essai d'intervention contrôlé très coûteux, qui n'a pas encore été décidé à notre connaissance par les Laboratoires Pfizer.

### 2. L'estérol

Des études pharmacologiques et cliniques récentes amènent à considérer l'estérol (E4) comme un candidat intéressant pour le THM. L'E4 est naturellement produit à partir de E2 et d'estriol (E3) *via* la 15 $\alpha$ - et la 16 $\alpha$ -hydroxylase par le foie fœtal humain pendant la grossesse et atteint la circulation maternelle *via* le placenta. Il n'est retrouvé que chez

l'Homme et les grands singes, et son rôle physiologique est inconnu.

La plupart des effets des estrogènes sont relayés par RE $\alpha$ , qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires et exerce ses fonctions biologiques de plusieurs façons [3]. Outre leur action génomique nucléaire classique, les estrogènes induisent des effets rapides dans les minutes qui suivent leur administration. Ces effets sont médiés par une sous-population du récepteur associée à la membrane plasmique, conduisant à une "signalisation stéroïdienne initiée à la membrane" (MISS), "non génomique" ou encore "extranucléaire". Des travaux de notre équipe ont permis de montrer

que l'E4 est une molécule initiant les effets uniquement nucléaires de RE $\alpha$  (fig. 2). En effet, il stimule l'expression des gènes et la prolifération épithéliale dans l'utérus, et prévient l'athérome chez la souris, trois actions reconnues comme étant médiées par le RE $\alpha$  nucléaire, et en accord avec les expériences conduites sur les souris transgéniques [3].

Cependant, l'E4 ne stimule pas la NO synthase endothéliale ni l'accélération de la cicatrisation endothéliale, deux processus dépendant uniquement de la signalisation stéroïdienne initiée par la membrane [3, 23]. Des études *in vitro* suggèrent que l'E4 antagonise partiellement les effets

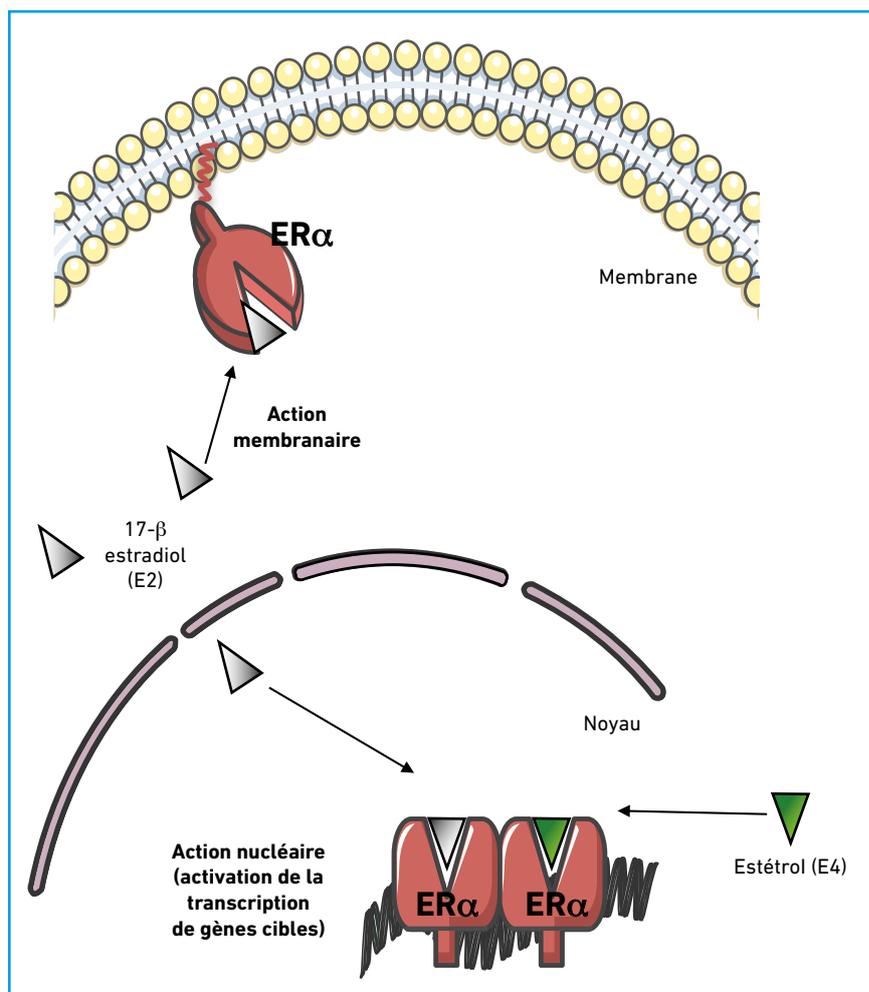


Fig. 2 : Actions nucléaire et membranaire du récepteur des estrogènes  $\alpha$  (ER $\alpha$ ).

prolifératifs de l'E2 sur des cellules cancéreuses mammaires. L'E4 a également des activités estrogéniques dans le cerveau, le tissu osseux, l'utérus et le vagin [3]. L'E4 a une biodisponibilité orale élevée et une demi-vie plasmatique longue (environ 28 h chez la femme), ce qui permet une administration orale une seule fois par jour. L'E4 a été évalué, en association avec un progestatif, dans des études cliniques et il n'augmente pas les taux des facteurs de la coagulation aux doses actives de 15 à 20 mg/j d'E4. Par rapport aux autres estrogènes administrés par voie orale, il pourrait donc ne pas augmenter le risque d'événements thromboemboliques [24], ce qui représenterait son principal avantage.

## ■ Conclusion

L'étude WHI n'a pas totalement permis de répondre à la question de la protection coronaire par les estrogènes, en raison notamment d'une chronologie ("timing") d'emploi discutable. Toutefois, ces études ont mis en lumière de manière directe et incontestable l'effet délétère du MPA sur le risque coronaire et sur le risque de cancer du sein. Cet enseignement a conduit au développement d'une stratégie thérapeutique alternative évitant d'associer un progestatif : les TSECs qui associent un SERM à un ou plusieurs estrogènes. Ils visent au maintien des avantages des estrogènes (symptômes climatériques et protection osseuse) tout en évitant leurs effets prolifératifs sur l'utérus et le sein.

Concernant le risque thrombotique, complexe à modéliser chez l'animal, il demande à être précisé à l'aide d'une surveillance clinique attentive. L'estétrol, molécule naturelle activant sélectivement le récepteur des estrogènes  $\alpha$  nucléaire, est une autre potentialité thérapeutique à venir et les études cliniques en cours devraient prochainement préciser le potentiel médical de cet estrogène fœtal dont le rôle physiologique est par ailleurs inconnu.

## POINTS FORTS

- Les études d'observation en Europe font préférer l'administration d'estrogènes par voie transdermique plutôt que par voie orale, car elles témoignent de l'absence d'augmentation de risque thromboembolique.
- Les estrogènes, par voie orale, exercent un effet bénéfique sur les facteurs de risque artériel, notamment sur les métabolismes lipidique et glucidique. Cependant, dans l'étude américaine d'intervention WHI, l'absence de protection coronaire observée est probablement la conséquence à la fois d'une administration trop tardive du THM ("effet timing") et de l'association avec le progestatif de synthèse AMP, non utilisé en France.
- Une nouvelle association de THM (bazédoxifène + estrogènes conjugués, donc sans progestatif) est actuellement proposée aux États-Unis : elle pourrait ne pas augmenter le risque de cancer du sein, mais la preuve directe reste à faire.
- L'estétrol, un estrogène fœtal, n'augmente pas les taux circulants des facteurs de coagulation et pourrait donc être le premier estrogène par voie orale à ne pas augmenter le risque d'événements thromboemboliques, mais la preuve directe reste également à faire.
- Au total, tandis que beaucoup de femmes se trouvent actuellement sans traitement efficace alors que leur qualité de vie se trouve altérée par les symptômes du climatère, de nouvelles alternatives thérapeutiques potentiellement plus sûres se dessinent. Elles pourraient aussi conférer une protection artérielle, métabolique, osseuse et contribuer à prolonger la protection physiologique reconnue conférée par les estrogènes endogènes avant la ménopause.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ROSSOUW JE, ANDERSON GL, PRENTICE R *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288:321-333.
2. ANDERSON GL, LIMACHER M, ASSAF AR *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2004;291:1701-1712.
3. ARNAL JF, LENFANT F, METIVIER R *et al.* Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications. *Physiol Rev*, 2017;97:1045-1087.
4. HODIS HN, MACK WJ, HENDERSON VW *et al.* Vascular Effects of Early Versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *New Engl J Med*, 2016;374:1221-1231.
5. SCHIERBECK LL, REJNMARK L, TOFTENG CL *et al.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ*, 2012;345:e6409.
6. CANONICO M, OGER E, PLU-BUREAU G *et al.* Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*, 2007;115:840-845.
7. SCARABIN PY, OGER E, PLU-BUREAU G *et al.* Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement

## I Revues générales

- therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*, 2003;362:428-432.
8. CANONICO M, FOURNIER A, CARCAILLON L *et al*. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010;30:340-345.
  9. CANONICO M, PLU-BUREAU G, LOWE GD *et al*. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2008;336:1227-1231.
  10. ARNAL JF, SCARABIN PY, TREMOLIERES F *et al*. Estrogens in vascular biology and disease: where do we stand today? *Curr Opin Lipidol*, 2007;18:554-560.
  11. DUBEY RK, OPARIL S, IMTHURN B *et al*. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res*, 2002;53:688-708.
  12. LE MAY C, CHU K, HU M *et al*. Estrogens protect pancreatic beta-cells from apoptosis and prevent insulin-deficient diabetes mellitus in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006;103:9232-9237.
  13. MILLER J, CHAN BK, NELSON HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2002;136:680-690.
  14. KOMM BS, MIRKIN S. Evolution of the tissue selective estrogen complex (TSEC). *J Cell Physiol*, 2013;228:1423-1427.
  15. PALACIOS S, SILVERMAN SL, DE VILLIERS TJ *et al*. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. *Menopause*, 2015;22:806-813.
  16. KIM JH, MEYERS MS, KHUDER SS *et al*. Tissue-selective estrogen complexes with bazedoxifene prevent metabolic dysfunction in female mice. *Mol Metab*, 2014;3:177-190.
  17. BUSCATO M, FONTAINE C, FABRE A *et al*. The antagonist properties of Bazedoxifene after acute treatment are shifted to stimulatory action after chronic exposure in the liver but not in the uterus. *Mol Cell Endocrinol*, 2018;472:87-96.
  18. SILVERMAN SL, CHRISTIANSEN C, GENANT HK *et al*. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*, 2008;23:1923-1934.
  19. MIRKIN S, KOMM BS, PAN K *et al*. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric*, 2013;16:338-346.
  20. SKOUBY SO, PAN K, THOMPSON JR *et al*. Effects of conjugated estrogens/bazedoxifene on lipid and coagulation variables: a randomized placebo- and active-controlled trial. *Menopause*, 2015;22:640-649.
  21. MIKKOLA TS, CLARKSON TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res*, 2002;53:605-619.
  22. CLARKSON TB, MELENDEZ GC, APPT SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause*, 2013;20:342-353.
  23. CHAMBLISS KL, WU Q, OLTMANN S *et al*. Non-nuclear estrogen receptor alpha signaling promotes cardiovascular protection but not uterine or breast cancer growth in mice. *J Clin Invest*, 2010;120:2319-2330.
  24. KLUFT C, ZIMMERMAN Y, MAWET M *et al*. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*, 2017;95:140-147.

---

Les auteurs ont déclaré les conflits d'intérêts suivants: certains projets de recherche pré-cliniques de l'équipe 9 de l'INSERM U 1048 ont été financés par Pfizer (TSEC) et par Mithra (estetrol).

## Revue générale

# Comment gérer le traitement hypolipémiant après un syndrome coronaire aigu ?

**RÉSUMÉ :** L'amélioration du pronostic de l'infarctus du myocarde doit beaucoup à la reperfusion mais le risque résiduel de récurrence après un syndrome coronarien aigu (SCA) justifie une prévention secondaire rigoureuse. Un des éléments clés repose sur une forte amplitude de réduction du LDL-c par les traitements hypolipémiants. Or, l'analyse des pratiques montre un contrôle lipidique insuffisant après un SCA alors que, dans le même temps, de nouvelles études montrent un bénéfice sur les événements à réduire davantage le LDL-c, pour une tolérance qui reste parfaitement acceptable.

Il faut donc de nouveau s'intéresser de plus près au LDL-c, à sa valeur basale et sous traitement, mais aussi pour rattraper notre retard européen sur le dépistage des hypercholestérolémies familiales (HF). Le traitement repose de façon assez simple sur de fortes doses statines et accessoirement de l'ézétimibe pour un objectif de LDL-c qu'il est maintenant légitime de proposer à la baisse (< 55 mg/dL), sur une base extrapolée des données de l'IMPROVE-IT. La place des nouveaux hypolipémiants (anti-PCSK9) reste à déterminer sur la base d'un bénéfice pronostique maintenant bien démontré, mais à mettre en balance avec des difficultés attendues d'accès pour des questions d'ordre médico-économique.



**C. BERGEROT**  
Service des Explorations fonctionnelles  
cardiovasculaires,  
Hôpital Louis Pradel, BRON.

Des premières observations de Rudolf Virchow en 1858 [1] qui rapportaient déjà la présence au sein des artères "d'une dégénérescence graisseuse en zones inflammatoires" jusqu'aux essais thérapeutiques les plus récents, le lien causal non exclusif entre l'hypercholestérolémie et la survenue d'événements athérotrombotiques aigus ne peut plus être remis en cause [2]. Il n'est jamais inutile de le rappeler. Après un syndrome coronarien aigu (SCA), la Société Européenne de Cardiologie recommande d'initier le plus rapidement possible un traitement par statine à forte dose pour son maintien à long terme (classe I, niveau A) en vue d'un objectif de LDL < 70 mg/dL ou une réduction > 50 % de la valeur initiale (classe I, niveau B) [3]. Or, si les recommandations sont souvent bien mieux appliquées aujourd'hui en phase aiguë,

il n'en est pas de même à plus long terme. Dans les registres, l'objectif lipidique recommandé n'est atteint en France que chez 1/3 des patients [4]. Cette inertie thérapeutique est favorisée par l'association de posologies insuffisantes et d'effets indésirables maintenant devenus si populaires. Il est donc nécessaire de rationaliser la démarche du traitement hypolipémiant dans les suites d'un SCA afin d'améliorer le contrôle lipidique global et par conséquent le pronostic cardiovasculaire dans cette population à très haut risque par définition.

### LDL cholestérol en phase aiguë de SCA

Un bilan lipidique est indispensable à plusieurs titres à la phase aiguë d'un SCA (classe I, niveau C). Il renseigne

## I Revues générales

bien entendu sur le niveau individuel de LDL-c, même si, jusqu'en 2016, la théorie du “*fire and forget*” pouvait justifier l'impasse du dosage (peu importe le niveau initial puisque, de toute façon, c'est statine à forte dose pour tous). Cela n'est pas exact pour plusieurs raisons, dont deux majeures :

– en dehors de la variabilité de réponse interindividuelle aux fortes doses de statines (baisse de 50 % en moyenne sous atorvastatine 80 mg), avoir une valeur basale nous donne une indication sur l'observance ultérieure au traitement. Observer à distance du SCA un LDL-c non à l'objectif chez un patient sous statine ne nous permet pas de discriminer un “hypercholestérolémique obser-

vant” d'un “normocholestérolémique non observant”. Une valeur initiale est nécessaire pour cela ;

– ce dosage a également un intérêt majeur dans le dépistage des hypercholestérolémies familiales (HF) dont la prévalence évaluée par confirmation génétique est estimée à 12 % de la population des SCA, en comparaison d'une prévalence de 4 pour 1 000 dans la population générale [5]. Le consensus français propose ainsi de dépister une HF si le LDL-c est > 190 mg/dL à l'admission ou > 130 mg/dL chez un patient déjà traité par statine [6]. Il se pourrait même qu'il soit rentable d'envisager une enquête familiale à l'admission d'un SCA chez les patients

d'âge ≤ 65 ans et LDL-c ≥ 160 mg/dL non traités ; cela pourrait alors concerner environ 1 patient sur 10 potentiellement éligibles à une enquête génétique [5]. Le dépistage de l'HF passe en première intention par le dosage du LDL selon les modalités décrites mais également par l'évaluation de la probabilité pré-test à l'aide de l'échelle de la *Dutch Lipid Clinic* (**tableau I**).

Concernant la fiabilité du dosage, il faut retenir qu'au moment d'un SCA, les taux de LDL-c sont peu influencés par le jeûne. Les dosages postprandiaux s'accompagnent d'une augmentation significative mais très faible de 4 % par rapport aux valeurs à jeun. Les consensus les plus récents et celui de l'EAS en particulier ne recommandent plus de dosage à jeun en routine [7]. De façon similaire, la notion d'une baisse parfois importante (jusqu'à 40 %) des valeurs de LDL-c au cours d'un SCA et faisant sous-estimer le niveau lipidique initial a été remise en cause plus récemment [8, 9]. Il semble maintenant acquis que le taux de LDL-c ne baisse seulement que de quelques pourcents tout au plus durant les 24 premières heures. Les valeurs initiales semblent donc fiables pour évaluer l'efficacité des traitements hypolipémiants au cours du suivi, notamment pour évaluer l'amplitude relative de réduction par rapport à la valeur initiale. Un dosage systématique à la prise en charge en unité de soins intensifs permettrait d'éviter les oublis, notamment chez les patients dont le séjour hospitalier est très court.

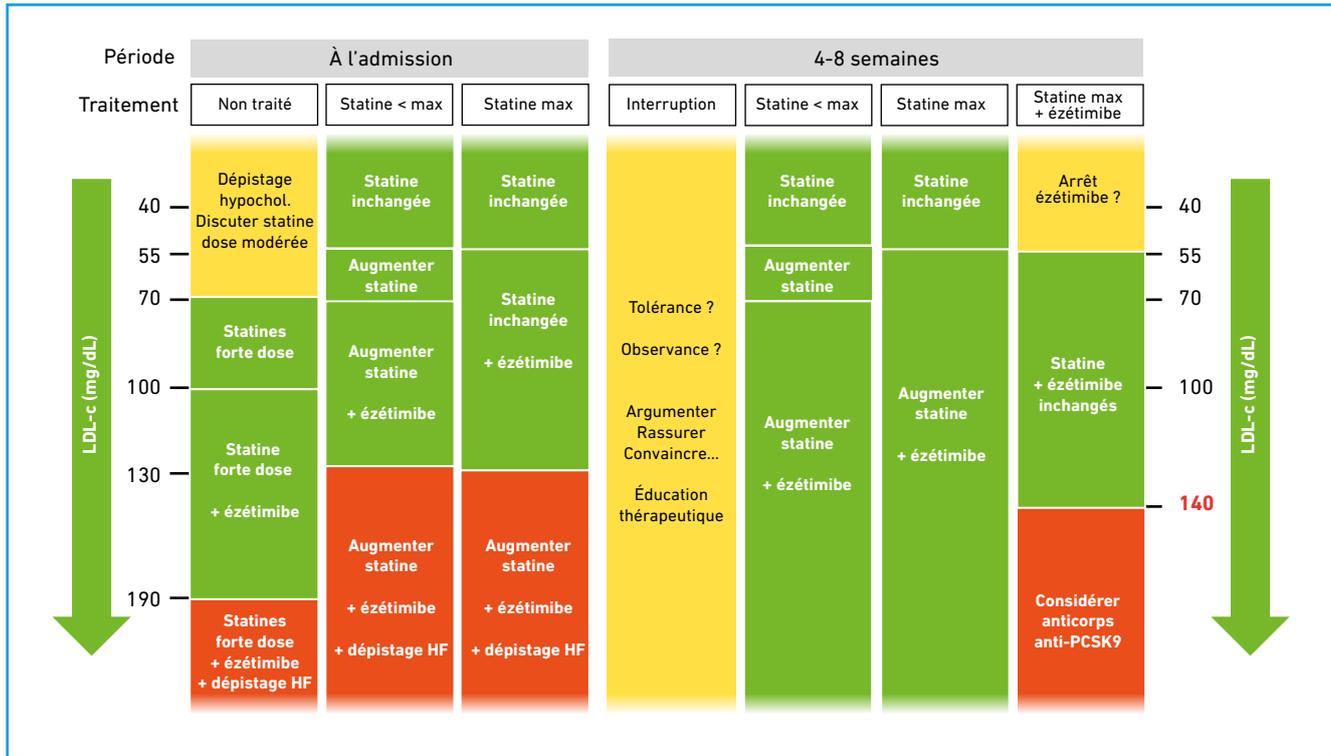
### ■ Stratégie thérapeutique initiale

#### 1. Vite et fort

Les essais thérapeutiques ayant testé les statines en post-infarctus sont globalement concordants et montrent qu'une utilisation précoce et à forte dose procure un bénéfice pronostique à moyen terme. L'étude PROVE-IT comparant l'atorvastatine 80 mg à la pravastatine

Critère	Points
<b>Histoire familiale</b>	
Maladie coronaire prématurée* chez un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré OU LDL-c > 95 <sup>e</sup> percentile chez un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré	1
Xanthomes tendineux et/ou arcs cornéens chez un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré OU LDL-c > 95 <sup>e</sup> percentile chez un enfant < 18 ans	2
<b>Histoire clinique</b>	
Maladie coronaire prématurée* chez le patient	2
Maladie cérébrovasculaire ou artérielle périphérique prématurée* chez le patient	1
<b>Examen clinique</b>	
Xanthome tendineux	6
Arcs cornéens	4
<b>Taux de cholestérol</b>	
LDL-c ≥ 300 mg/dL (≥ 8,5 mmol/L)	8
LDL-c 250-329 mg/dL (6,5-8,4 mmol/L)	5
LDL-c 190-249 mg/dL (5,0-6,4 mmol/L)	3
LDL-c 155-189 mg/dL (4,0-4,9 mmol/L)	1
<b>Analyse génétique</b>	
Mutation identifiée LDL-R, Apo-B ou PCSK9	8
<b>Diagnostic (total des points)</b>	
HF prouvée	> 8
HF probable	6-8
HF possible	3-5
HF improbable	< 3
* Homme âgé < 55 ans ou femme âgée < 60 ans	

**Tableau I :** Tableau de la *Dutch Lipid Clinic* (adapté en français) : score de probabilité d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote basé sur le cumul des points obtenus pour chacun des items (**en vert**).



**Fig. 1 :** Gestion du traitement hypolipémiant à l'admission et 4 à 8 semaines après le SCA (période) selon l'exposition aux hypolipémiants (traitement) et le niveau de LDL-c observé au moment de la prise en charge. Adapté du consensus français avec la permission du 1<sup>er</sup> auteur [6]. Toujours évoquer le défaut d'observance lorsque le LDL-c n'est pas à l'objectif.

40 mg – étude d'ailleurs financée par le promoteur de la pravastatine – a été à l'origine d'un changement radical des pratiques en 2005 en raison d'un résultat favorable sur un critère composite [10]. L'essai A to Z comparait l'atorvastatine 80 mg à la simvastatine 40 mg et procurait des résultats plus nuancés, mais avec un effet observé bien moindre sur la réduction du LDL-c (23 % contre 32 % dans PROVE-IT) [11].

Il faut initier ou renforcer précocement le traitement hypolipémiant après l'infarctus, le délai d'introduction du traitement par rapport à l'événement étant inversement corrélé au pronostic (*the sooner the better*). Néanmoins il faut être vigilant chez les patients dont le LDL-c basal est < 70 mg/dL (hypobétalipoprotidémie) qui nécessitent un avis lipidologique spécialisé et chez lesquels les traitements par fortes doses d'hypolipémiants méritent d'être discutés (fig. 1).

## 2. Encore plus fort

L'étude IMPROVE-IT a démontré un bénéfice pronostique à l'adjonction de 10 mg d'ézétimibe à la statine en post-syndrome coronarien aigu [12]. Il y est observé une diminution statistiquement significative de 2 % du risque absolu de survenue d'événements cardiovasculaires à 7 ans, s'associant à une différence moyenne de 16 mg/dL de LDL-c entre les deux groupes (23 % de réduction). Faut-il pour autant suivre cette stratégie consistant à une systématisation dans le but d'éviter un événement du critère primaire pour chaque 50 patients traités sur 7 ans ? Malgré cette preuve d'efficacité, la question peut paraître sensible dans le climat actuel de mise en doute de l'efficacité. C'est une des raisons pour lesquelles le groupe français a pris position dans le but de favoriser le contrôle lipidique à moyen terme. Ce

consensus est plus ambitieux sur une cible < 55 mg/dL à atteindre, et se base sur le niveau de LDL-c à la phase initiale et à distance de l'événement [6]. Il prend également en compte les différentes situations cliniques rencontrées en pratique, ce qui apporte une aide importante en routine (fig. 1).

## 3. Doit-on faire des exceptions ?

En théorie, non. Néanmoins, en pratique, il faut considérer des doses réduites chez les personnes très âgées et fragiles, les patients transplantés et/ou sous immunosuppresseurs, les insuffisants rénaux sévères afin de limiter les risques d'intolérance hépatique ou musculaire. Aussi parce que ces patients n'étaient pas représentés dans les essais thérapeutiques. Enfin, les hypocholestérolémies (LDL-c < 70 mg/dL sans traitement) sont rares mais doivent inciter à la prudence.

## I Revues générales

### ■ Évaluation de l'efficacité

#### 1. Quel est l'objectif de LDL-c chez les patients en post-SCA ?

La plupart des recommandations, y compris celles sur le post-infarctus de 2017, proposent un objectif de LDL-c < 70 mg/L et/ou une réduction > 50 % du LDL-c basal [3]. Sur la base de l'essai IMPROVE-IT et le constat d'un contrôle lipidique insuffisant en routine, le groupe français a pris position pour des objectifs plus ambitieux de LDL-c < 55 mg/dL [6].

#### 2. Quand doit-on réévaluer le niveau lipidique obtenu sous traitement ?

Les recommandations européennes proposent un délai de  $8 \pm 4$  semaines pour juger de l'effet du traitement sur LDL-c, un plein effet pharmacologique de l'inhibition de l'HMG-CoA-reductase ne pouvant être obtenu avec certitude avant 4 semaines [13]. Il est également nécessaire de respecter ce délai après chaque modification thérapeutique. Au-delà, il n'y a pas de rythme défini de surveillance et un contrôle annuel est jugé probablement utile pour s'assurer d'une bonne observance.

#### 3. Que doit-on faire en cas de LDL-c non à l'objectif ?

Il ne faut surtout jamais arrêter ou diminuer le traitement sans raison valable une fois l'objectif atteint, comme cela se voit encore malheureusement aujourd'hui. En cas d'échec de l'association de dose maximale tolérée de statine et d'ézétimibe, l'inobservance totale ou partielle est l'hypothèse à toujours privilégier sauf si le patient est porteur d'une dyslipidémie, qu'elle soit mixte ou familiale hétérozygote. L'amplitude de réduction de LDL-c est un bon moyen d'approcher l'observance, en gardant à l'esprit qu'il existe une variabilité interindividuelle assez importante. Dans une méta-analyse d'essais randomisés où les patients sont à priori observants, environ

1 patient sur 10 n'atteint pas 30 % de réduction de LDL-c sous atorvastatine 80 mg. En revanche, à la même dose, 6 à 7 patients sur 10 dépassent les 50 % de réduction [14]. Il est donc possible de pouvoir espérer moins de 70 mg/dL sous doses maximales d'association statine-ézétimibe en partant d'un taux < 190 mg/dL, cela est bien plus difficile de pouvoir atteindre une valeur < 55 mg/dL. Dans ce cas, il n'existe pas d'alternative validée, du moins en France.

#### 4. Que doit-on faire en cas de LDL-c jugé "trop bas" ?

Il n'est pour le moment pas défini de valeur seuil en dessous de laquelle il faudrait alléger le traitement hypolipémiant. Aucune preuve de toxicité n'est pour le moment acquise, ce qui ne signifie pas pour autant que des taux très bas ne soient pas toxiques sur le long terme. Ce que l'on sait aujourd'hui c'est que les patients du bras ézétimibe dans IMPROVE-IT n'ont pas présenté significativement plus d'effets indésirables que les patients sous simvastatine seule [12]. De façon similaire, les 13 784 patients qui ont reçu l'évolocumab (anti-PCSK9) dans l'étude FOURIER n'ont pas présenté plus d'effets indésirables sérieux, notamment neurocognitifs comme cela a été montré dans l'étude ancillaire EBBINGHAUS [15, 16]. Pourtant, 1/3 des patients sous évolocumab avaient un LDL-c < 30 mg/dL. En attendant un suivi plus long, le seuil en dessous duquel peut se discuter un allègement du traitement n'est pas connu. La valeur de 40 mg/dL a été retenue par le consensus français mais cette proposition ne repose que sur un principe de précaution sans preuve scientifique.

### ■ Évaluation de la tolérance

Il est aujourd'hui plus difficile d'avoir la confiance de certains de nos patients devenus très méfiants et critiques à l'égard des statines en particulier. Le climat général de défiance que la promotion

médiatique a contribué à créer en 2012 et a récemment renforcé en 2016 est en grande partie responsable de cette situation. Pourtant, l'immense majorité des cardiologues reste convaincue du lien entre LDL et infarctus et la polémique n'a pas modifié l'opinion générale. Il est néanmoins nécessaire de rappeler que la classe des statines est dans son ensemble très bien tolérée même s'il existe, comme pour tout traitement actif, des risques d'intolérance.

#### 1. Tolérance musculaire

Elle est dose-dépendante, donc plus fréquente sous les fortes doses du post-SCA. La fréquence de survenue d'une toxicité musculaire objective avec élévation enzymatique significative (CPK  $\geq 4 \times$  UL) est faible, de l'ordre de 1 % dans l'étude IMPROVE-IT [12]. La surveillance des CPK n'est pas nécessaire en routine en l'absence de myalgie, sauf chez les sujets fragiles, insuffisants rénaux ou hépatiques, ou utilisant des molécules interférant avec les statines [13]. En revanche, la survenue de myalgies sans élévation des enzymes musculaires est bien plus fréquente et pose un problème thérapeutique majeur en lien avec le défaut d'adhérence qu'elle engendre. L'effet nocebo y est fréquent et l'entretien motivationnel est alors indispensable même s'il prend du temps. Il doit se baser sur les recommandations européennes sur la gestion des myalgies sous statines (SAMS) et bien distinguer les plaintes atypiques, notamment articulaires et tendineuses, des myalgies invalidantes proximales et symétriques. Une statine différente peut être proposée à plus faible dose ou bien une prise séquentielle et progressive de faibles doses de statines à longue demi-vie, en association à l'ézétimibe [17].

#### 2. Tolérance hépatique

Dans les essais en post-infarctus, la fréquence d'une toxicité hépatique est estimée entre 1 et 3 %. Il est donc nécessaire de vérifier les transaminases dans les 2 à 3 mois suivant l'introduction de

la statine, mais la toxicité peut survenir plus précocement. Il est alors logique de faire coïncider le contrôle enzymatique avec le contrôle lipidique autour de la 6<sup>e</sup> semaine. Une valeur de transaminases élevée mais  $< 3 \times \text{UL}$  doit faire pratiquer un contrôle 1 mois plus tard. Si les transaminases sont  $\geq 3 \text{ UL}$ , une baisse ou un arrêt transitoire s'imposent selon l'amplitude de la cytolyse, associés à des contrôles biologiques mensuels jusqu'à normalisation.

Cette interprétation ne peut se faire que sur la base d'un bilan hépatique de référence. Il est donc important de ne pas oublier de le recueillir lors du passage initial aux soins intensifs.

### ■ Limites et perspectives

La réduction du LDL-c est nécessaire mais ne fait pas tout le travail en post-SCA. Il est évident qu'une réadaptation cardiaque, un arrêt du tabac, un contrôle métabolique, une éducation thérapeutique, une bonne observance... sont tout autant indispensables. Il n'y a aujourd'hui pas de limite inférieure déterminée en dessous de laquelle il n'y aurait plus de bénéfice à continuer de baisser ou de survenue d'effets indésirables significatifs. En ce qui concerne les autres hypolipémiants, il n'y a aucune place pour les fibrates. On oublie déjà depuis l'ESC 2017 les inhibiteurs de la CETP dont l'effet bénéfique est à la marge en lien direct avec une réduction trop modeste du LDL-c.

En revanche, l'arrivée des anti-PCSK9 est susceptible de modifier la donne en prévention secondaire, surtout pour les HF et les patients dont le LDL-c reste élevé malgré un traitement maximal toléré. L'évolocumab (étude FOURIER) et l'alirocumab (ODYSSEE-OUTCOMES) ont démontré un gain pronostique complémentaire en plus de la statine sur les événements cardiovasculaires. L'évolocumab avait été administré chez les coronariens stables, le plus souvent

avec antécédent d'infarctus alors que l'alirocumab avait concerné des patients en post-SCA tardif (de 1 à 12 mois, médiane à 2,6). Les si-RNA (inclisiran) sont en phase de développement pour une administration sous-cutanée trimestrielle, voire semestrielle.

Tous ces traitements à venir auront à faire leurs preuves et auront un coût. Même s'ils sont efficaces, il n'est toutefois pas certain que les contraintes médico-économiques puissent favoriser leur émergence dans le futur.

### BIBLIOGRAPHIE

1. VIRCHOW R. Cellular Pathology as Based Upon Physiological and Pathological Histology. John Churchill, London, 1860.
2. COLLINS R, REITH C, EMBERSON J *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet Lond Engl*, 2016;388:2532-2561.
3. IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation:

## POINTS FORTS

- La prescription argumentée en post-SCA d'un traitement hypolipémiant précoce et puissant associe dorénavant une statine systématique à dose maximale et de l'ézétimibe selon la valeur de LDL-c initiale et à distance.
- Le séjour en USIC doit conduire au dépistage plus systématique de l'hypercholestérolémie familiale, très sous-diagnostiquée en France.
- Il existe maintenant un rationnel assez fort pour viser un objectif de LDL-c  $< 55 \text{ mg/dL}$ .
- Le contrôle de l'efficacité lipidique et de la tolérance hépatique a lieu vers la 6<sup>e</sup> semaine ( $\pm 2$  semaines), puis tous les 6 à 12 mois.
- Il n'y a aucune raison valable de titrer les traitements à la baisse en dehors d'une intolérance biologique objective, les myalgies sans élévation des CPK étant plus difficiles à gérer. Un LDL-c  $< 20 \text{ mg/dL}$  inspire la prudence et donc incite à baisser la posologie.

The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2018;39:119-177.

4. FERRIÈRES J, ROUYER MV, LAUTSCH D *et al.* Suboptimal achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in French patients with coronary heart disease. Contemporary data from the DYSIS II ACS/CHD study. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017;110:167-178.
5. AMOR-SALAMANCA A, CASTILLO S, GONZALEZ-VIOQUE E *et al.* Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:1732-1740.
6. SCHIELE F, FARNIER M, KREMPF M *et al.* A consensus statement on lipid management after acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2018;7:532-543.
7. NORDESTGAARD BG, LANGSTED A, MORA S *et al.* Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*, 2016;37:1944-1958.

## I Revues générales

8. ROSENSON RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol*, 1993;22:933-940.
9. PITT B, LOSCALZO J, YCAS J *et al.* Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:1440-1445.
10. CANNON CP, BRAUNWALD E, MCGABE CH *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004; 350:1495-1504.
11. DE LEMOS JA, BLAZING MA, WIVIOTT SD *et al.* Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 2004;292:1307-1316.
12. CANNON CP, BLAZING MA, GIUGLIANO RP *et al.* Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2015;372:2387-2397.
13. CATAPANO AL, GRAHAM I, DE BACKER G *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016;37:2999-3058.
14. KARLSON BW, WIKLUND O, PALMER MK *et al.* Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016;2:212-217.
15. SABATINE MS, GIUGLIANO RP, KEECH AC *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:1713-1722.
16. GIUGLIANO RP, MACH F, ZAVITZ K *et al.* Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*, 2017;377:633-643.
17. STROES ES, THOMPSON PD, CORSINI A *et al.* Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*, 2015;36:1012-1022.

---

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Congrès

# TAVI en 2018, la révolution est-elle encore en marche ?

T. HOVASSE

Hôpital Jacques Cartier, MASSY.

**C'est dans le cadre du dernier congrès de la SFCTCV (Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire) qui s'est déroulé en juin dernier au Grand Palais à Lille que Edwards Lifesciences a organisé un symposium satellite intitulé *Améliorer la qualité de vie des patients valvulaires, enjeux et perspectives*. Nous vous rapportons dans les lignes qui suivent un compte rendu des communications consacrées au TAVI.**

La sténose aortique sévère symptomatique est depuis longtemps une indication reconnue au remplacement de la valve aortique (RVA). Depuis le 16 avril 2002 et l'implantation de la première valve percutanée (TAVI) par le Pr Alain Cribier à Rouen, 350 000 patients ont déjà bénéficié de cette technique dans le monde. Elle consiste en la mise en place, par voie artérielle, d'une bioprothèse en l'impactant sur la valve native, s'affranchissant ainsi de la sternotomie médiane, de la CEC et, le plus souvent, de l'anesthésie générale. Initialement réservée aux patients contre-indiqués à la chirurgie de remplacement valvulaire (étude PARTNER en 2010 [1]), la technique s'est développée rapidement et a été validée chez les patients à haut risque chirurgical puis, plus récemment, chez les patients à risque intermédiaire [2-4].

malheureusement pas de cette technique et étaient traités uniquement "médicalement" malgré un pronostic péjoratif. La valvuloplastie aortique simple permet toutefois, chez certains d'entre eux, "de passer un cap" avant la mise en place d'une nouvelle valve. Ces patients âgés et fragiles nécessitent donc une évaluation clinique spécifique, notamment neuro-gériatrique, pour poser au mieux les indications. Nous savons également que l'imagerie est cruciale pour évaluer la voie d'abord et surtout l'anatomie de la valve et du culot aortique et le scanner est donc devenu l'examen indispensable du *screening*.

Le bilan de ces patients a donc réuni cardiologues cliniciens, chirurgiens, cardiologues interventionnels, imageurs, anesthésistes et gériatres au sein d'une *Heart Team*.

médicales d'abord avec l'utilisation de l'anesthésie locale, l'abord fémoral privilégié quand il est possible, la suppression du monitoring invasif (sonde urinaire, voie veineuse centrale, cathéter artériel systématique). Plus récemment, l'abord permettant le positionnement de la valve est effectué par voie radiale plutôt que fémorale. La stimulation temporaire est réalisée directement sur le guide "porteur" placé dans le ventricule gauche plutôt que par une sonde supplémentaire dans le ventricule droit. Cela a permis une diminution des complications et des procédures courtes (entre 45 et 60 minutes) compatibles avec l'augmentation importante de cette activité.

Les progrès technologiques sont également un facteur majeur de l'expansion de la technique: la valve Edwards SAPIEN a été remplacée par la valve SAPIEN XT puis par la valve SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences), la Corevalve par l'Evolut R puis par l'Evolut Pro (Medtronic). D'autres valves sont peu utilisées en France faute de remboursement.

### Screening et apparition d'une Heart Team

Le développement du TAVI a rapidement montré que certains patients considérés trop "fragiles" ne bénéficiaient

### Qu'avons-nous appris depuis 10 ans ?

La simplification de la procédure s'est progressivement démocratisée dans tous les centres implantateurs pour des raisons

Les améliorations notables sont une diminution de la taille de l'introducteur arté-

## Congrès

riel (7,2 mm initialement contre 4,2 mm aujourd’hui) et l’existence d’une “jupe” sur la base de la prothèse permettant une meilleure coaptation avec l’anneau natif et la diminution importante des fuites paravalvulaires. Les systèmes de largage ont aussi beaucoup progressé à la fois dans leur ergonomie et dans leur facilité d’utilisation, plus intuitive et plus précise.

Ces évolutions techniques et technologiques ont permis une validation du TAVI pour le risque intermédiaire (STS > 4 et Euroscore logistic > 10 %) grâce aux études PARTNER 2 et SURTAVI. En 2017, les recommandations européennes de l’ESC [5] pour cette population sont de classe IB avec choix de la technique (chirurgicale ou TAVI) décidée par la *Heart Team* en fonction du *screening* et en favorisant le TAVI chez les patients âgés de plus de 75 ans (fig. 1).

L’anatomie devient le critère principal de choix de la technique chez ces patients

éligibles aux deux traitements (fig. 2). Quand le scanner montre un anneau trop large ou très calcifié, on peut craindre des complications et surtout un résultat médiocre avec une fuite paravalvulaire de grade 2 ou plus mettant en jeu le pronostic. De même, un abord vasculaire “hostile” (petit diamètre des axes ilio-fémoraux, calcifications importantes, athérome aortique protrusif) doit faire choisir un abord vasculaire secondaire (transaortique direct par mini-sternotomie, sous-clavier, carotide, transaxillaire) ou une chirurgie classique de remplacement valvulaire. L’anatomie permet aussi le choix du type de prothèse en fonction de la taille, de la forme, d’éventuelles calcifications de l’anneau et de la hauteur des ostia coronaires, ainsi que de la forme des sinus de Valsalva. La bicuspidie aortique n’est pas une contre-indication au TAVI mais elle complexifie la procédure et des critères supplémentaires comme la distance intercommissurale doivent être pris en compte. Des études prospectives sur le TAVI et les valves bicuspidées sont en cours.

### Le TAVI pour tout le monde ?

Excepté pour des anatomies peu propices au TAVI citées plus haut, de larges études sont en cours pour évaluer la technique chez les patients tout venant, à bas risque : PARTNER 3, LOW RISK, NOTION 2. Les périodes d’inclusion sont terminées et les premiers résultats sont attendus pour le printemps 2019.

Bien sûr, chez ces patients plus jeunes, le problème de la durabilité des valves vient au premier plan. Actuellement, le suivi des premières études montre de bons résultats avec des gradients et une surface aortique au moins équivalente aux valves chirurgicales. La nécessité d’un pacemaker en post-procédure et l’accès aux coronaires prend aussi plus d’importance dans cette population. La survenue de troubles conductifs liés à l’impaction de la bioprothèse près du faisceau de His reste le talon d’Achille de la technique avec la nécessité d’une stimulation définitive dans 6 à 20 % des cas suivant les études et le type de valve. Ces chiffres sont évidemment ceux d’une population plus âgée et plus fragile et on peut espérer de meilleurs résultats pour ces nouvelles études. Chez les coronariens ou chez des patients plus jeunes à risque de cardiopathie ischémique, l’accès aux coronaires doit rester facile et les valves type S3 (Edwards) seront privilégiées. De nouvelles valves, notamment la CENTERA (Edwards) avec largage motorisé, permettent d’accéder facilement aux coronaires, avec un taux de pacemaker bas (4 %).

Les accidents cérébraux liés à la procédure restent rares – environ 0,5 à 2 % suivant les études – et sont actuellement

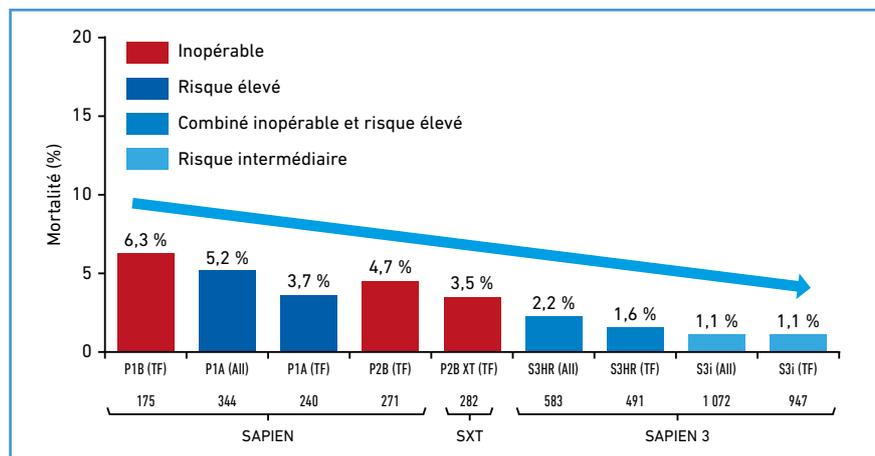


Fig. 1 : Évolution de la mortalité à 30 jours avec les différentes générations de valve Edwards et l’élargissement des indications.

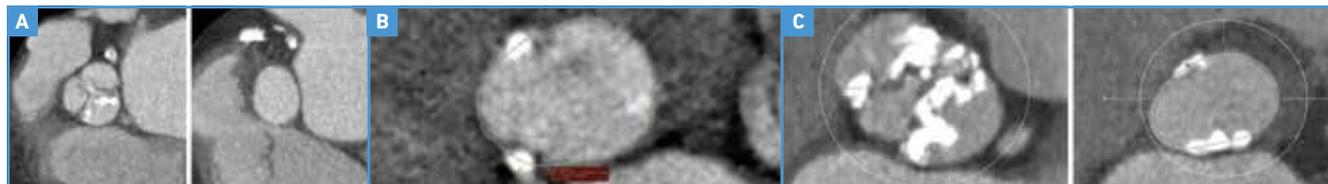


Fig. 2 : A : anatomie très favorable : valve peu calcifiée, anneau non calcifié. B : anneau présentant des nodules calcaires avec risque accru de fuite paravalvulaire. C : anatomie défavorable : valve bicuspidée très calcifiée avec anneau calcifié.

comparables au remplacement chirurgical. Chez les patients à risque élevé, notamment ceux présentant de l'athérome sur l'aorte ascendante et la crosse, des systèmes de protection cérébrale pourraient être utilisés.

Sans généraliser les quelques cas réalisés en ambulatoire, le TAVI, grâce à un abord moins invasif, permet de manière assez logique des durées d'hospitalisation plus courtes (actuellement 3 à 8 jours en moyenne suivant les centres). L'anesthésie locale et l'absence de circulation extracorporelle permettent en outre de s'affranchir le plus souvent d'une réadaptation. Ainsi, malgré le prix plus élevé des valves percutanées par rapport aux valves chirurgicales, le coût global de la procédure reste favorable au TAVI.

En post-procédure, la question du traitement reste en suspens. Les bithérapies de plusieurs mois comparables au traitement post-stent ne montrent pas de supériorité par rapport à la monothérapie par aspirine et sont responsables de plus d'événements hémorragiques [6]. En parallèle des thromboses, principalement infracliniques, des feuillets prothétiques ont été mis en évidence [7]. De larges études comme ATLANTIS [8] comparent les traitements empiriques actuels avec les nouveaux anticoagulants oraux.

Sur le plan chirurgical, peut-être grâce à la "concurrence" du TAVI, de nombreuses évolutions ont également eu lieu. Sur le plan technique d'abord, avec l'utilisation plus large de valves qui ne nécessitent plus de préparation au glutaraldéhyde comme la RESILIA INSPIRIS (Edwards)

ou de valve "sutureless" comme l'INTUITY ELITE (Edwards) qui permet un déploiement rapide. Ces progrès favorisent des temps de circulation extracorporelle plus courts et l'utilisation d'abord moins invasifs comme la mini-sternotomie. Ces techniques s'inscrivent dans le cadre de protocoles "FAST TRACK", dont le but est d'obtenir une extubation rapide, généralement en moins de 3 heures, un séjour en réanimation allégé et une sortie de l'hôpital plus précoce.

### ■ Conclusion

La révolution du TAVI continue aujourd'hui. Elle est devenue la technique de référence chez les patients à haut risque, âgés, fragiles. Elle peut se discuter largement chez les patients à risque intermédiaire de plus de 75 ans. Chez les patients à bas risque, on peut espérer de bons résultats qui permettront de nouvelles perspectives. Le scanner et l'anatomie de la valve native restent les points clefs et permettent de prédire de manière très fiable un bon résultat de la procédure. La chirurgie doit rester le traitement privilégié dans les cas contraires. Enfin, le TAVI a ouvert la voie du traitement percutané des pathologies structurelles aujourd'hui en pleine expansion : valvulopathie mitrale, tricuspide, dégénérescence de bioprothèse, fermeture d'auricule.

### BIBLIOGRAPHIE

1. MACK MJ, LEON MB, SMITH CR for the PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement

for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015;385:2477-2484.

2. BARON SJ, THOURANI VH, KODALI S for the PARTNER 2 Investigators. Effect of SAPIEN 3 Transcatheter Valve Implantation on Health Status in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Surgical Risk: Results From the PARTNER S3i Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018;11:1188-1198.
3. THOURANI VH, KODALI S, MAKKAR RR *et al*. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*, 2016;387:2218-2225.
4. LEON MB, SMITH CR, MACK MJ for the PARTNER2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2016;374:1609-1620.
5. (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Valvular-Heart-Disease-Management-of>).
6. RAHEJA H, GARG A, GOEL S *et al*. Comparison of single versus dual antiplatelet therapy after TAVR: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018. doi: 10.1002/ccd.27582. [Epub ahead of print]
7. RUILE P, MINNERS J, BREITBART P *et al*. Medium-Term Follow-Up of Early Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018;11:1164-1171.
8. COLLET JP, BERTI S, CEQUIER A *et al*. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: The randomized ATLANTIS trial. *Am Heart J*, 2018;200:44-50.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

MAINTENANT DISPONIBLE  
EN PHARMACIE D'OFFICINE



# Entresto™

## sacubitril/valsartan

24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg, 97 mg/103 mg  
comprimés pelliculés



Agit sur  
le cœur  
Agit sur  
la vie

Entresto™ est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.<sup>(1)</sup>

Entresto™ peut être proposé aux patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG  $\leq 35\%$ , qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.<sup>(2)</sup>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto™. 2. Avis de la commission de transparence Entresto™ 2017.