

**Le billet du mois de F. Diévert**

**Observance du traitement par statine :  
importance de la gestion des effets secondaires**

**Anticoagulation orale dans la FA : un traitement à vie ?**

**Recherche d'une porte d'entrée bucco-dentaire devant  
une endocardite infectieuse : jusqu'où faut-il aller ?**

**Reste-t-il une place pour l'aspirine en prévention primaire  
chez le patient diabétique ?**

**Le sevrage tabagique est-il plus difficile chez la femme ?**



### 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 R.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Lung, 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. Pavié, 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. Brebilla-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. Foulst, 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. Paziand, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafaneli, 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, M. Anglade

### 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 : 2<sup>e</sup> trimestre 2021

## BILLET DU MOIS

- 3 Les oméga-3 en 10 paradoxes**  
Première partie  
F. Diévert

## REVUES GÉNÉRALES

- 8 Observance du traitement par statine : importance de la gestion des effets secondaires**  
E. Bruckert
- 14 Anticoagulation orale dans la fibrillation atriale : un traitement à vie ?**  
L. Fauchier, A. Bisson
- 18 Recherche d'une porte d'entrée bucco-dentaire devant une endocardite infectieuse : jusqu'où faut-il aller ?**  
P. Lesclous

- 23 Reste-t-il une place pour l'aspirine en prévention primaire chez le patient diabétique ?**  
J.-L. Georges

- 28 Le sevrage tabagique est-il plus difficile chez la femme ?**  
D. Thomas

Un bulletin d'abonnement est en page 22.  
Image de couverture :  
©ranjith ravindran@shutterstock.com



## Billet du mois

# Les oméga-3 en 10 paradoxes

## Première partie

*“La grande science est de faire vouloir à autrui tout ce que vous voulez qu’il fasse, et de lui fournir, sans qu’il s’en aperçoive, tous les moyens de vous seconder.”*

~ Sun Tzu, *L’Art de la guerre*.

Lors des sessions scientifiques de mai 2021 de l’American College of Cardiology (ACC), la controverse sur les bénéfices cardiovasculaires (CV) potentiels d’une supplémentation en acides gras oméga-3 a franchi une nouvelle étape avec la présentation de résultats complémentaires de l’étude STRENGTH. L’étude STRENGTH a été un essai thérapeutique contrôlé n’ayant montré aucun bénéfice CV d’une supplémentation en fortes doses d’acides gras oméga-3, résultat discordant avec celui d’un autre essai thérapeutique contrôlé paru 1 an plus tôt, l’étude REDUCE-IT, ayant montré un bénéfice ample et relativement précoce d’une supplémentation en acides gras oméga-3.



**F. DIÉVERT**

ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

En montrant que des taux plasmatiques élevés d’un acide gras oméga-3 spécifique par rapport à des taux bas de ce même oméga-3 ne sont pas associés à une diminution du risque CV, l’analyse présentée à l’ACC et publiée concomitamment dans le *JAMA Cardiology* avait comme objectif explicite de démontrer que le résultat favorable de l’étude REDUCE-IT ne pouvait être lié à l’apport en fortes doses d’oméga-3. De ce fait, pour les auteurs de cette analyse, ce résultat favorable ne pouvait résulter que d’un biais dans la méthode de l’étude REDUCE-IT ou biais de validité interne, et ce biais était tout désigné : le placebo utilisé, une huile minérale, serait en fait nocif. L’oméga-3 utilisé dans l’étude REDUCE-IT a toutefois reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM), tant aux États-Unis qu’en Europe, les deux agences du médicament transatlantiques indiquant que le potentiel effet défavorable de l’huile minérale utilisée comme placebo était mineur et ne pouvait expliquer les résultats de l’étude.

Quoi qu’il en soit, une nouvelle controverse est installée. Et, une fois de plus, l’histoire des potentiels effets CV bénéfiques des acides gras oméga-3 révèle de multiples paradoxes suscitant tout autant de controverses, scientifiques ou non, et qui ne permettent pas, en 2021, de disposer d’éléments fiables pour juger de leur apport dans la prévention des événements CV majeurs.

Notre propos dans ce billet est de rappeler quelques-unes des grandes étapes ayant conduit à faire des acides gras oméga-3 un objet de paradoxes et de controverses tout en en faisant un phénomène sociétal. L’histoire des oméga-3 n’étant pas que scientifique mais, comme le disent les analystes de la guerre économique, étant au carrefour de trois champs d’action vitaux, à savoir l’économie de la santé, l’économie alimentaire et l’environnement, ce premier billet présentera 5 des paradoxes de l’histoire des oméga-3 situés hors du champ scientifique. Il décrira toutefois sommairement ce que sont les oméga-3. Le prochain billet présentera 5 paradoxes plus scientifiques relatifs à cette histoire.

## Billet du mois

### Premier paradoxe

#### Lorsqu'on parle d'oméga-3, il conviendrait de ne pas oublier les oméga-6

Les acides gras (AG) sont des molécules organiques, c'est-à-dire composées principalement d'atomes de carbone et d'hydrogène, comprenant une chaîne carbonée terminée par un groupement carboxylique (carbone, oxygène, hydrogène). Cette chaîne carbonée peut être dépourvue de toute double liaison : dans ce cas, les AG sont dits saturés (AGS). Elle peut aussi avoir une ou plusieurs double(s) liaison(s) : dans ce cas, les AG sont dits respectivement mono-insaturés (AGMI) ou polyinsaturés (AGPI).

Les familles d'AG insaturés sont en général classifiées par rapport à la place de la première double liaison côté méthyle terminal : les AG des familles oméga-6 (n-6 ou  $\omega$  6) et oméga-3 (n-3 ou  $\omega$  3) ont leur première double liaison située respectivement à 6 carbones (n-6) et 3 carbones (n-3) de l'extrémité méthyle. Ces deux doubles liaisons sont impossibles à insérer chez l'homme et l'animal. Alors que les AG saturés, les AG mono-insaturés et une partie des AG polyinsaturés sont synthétisés dans l'organisme, les AG polyinsaturés des familles oméga-6 et oméga-3, ou tout du moins les acides linoléique et alpha-linolénique (ALA), doivent être apportés par l'alimentation. Ce sont donc des nutriments essentiels.

Le métabolisme de ces deux familles d'AG, oméga-3 et oméga-6, suit deux voies parallèles au cours desquelles sont synthétisés des composés comme l'acide dihomogamma-linolénique (20:3 n-6), l'acide arachidonique (20:4 n-6) ou, dans l'autre famille, l'acide eicosapentaénoïque ou EPA (20:5 n-3) et l'acide docosahexaénoïque ou DHA (22:6 n-3). Ils serviront de précurseurs pour la synthèse des prostaglandines et participeront à la synthèse des thromboxanes et leucotriènes.

L'apport alimentaire en ALA provient principalement des plantes et l'EPA

comme la DHA peuvent provenir de l'alimentation, essentiellement la partie grasse des poissons, mais ils peuvent aussi provenir du métabolisme de l'ALA. Toutefois, la production endogène d'EPA et de DHA à partir d'ALA est limitée chez l'homme puisqu'entre 0,2 et 8 % de l'ALA est converti en EPA et que 0 à 4 % de l'ALA est converti en DHA. Cela a deux corollaires : les apports en EPA et DHA chez l'homme proviennent essentiellement de l'alimentation, et les plantes fournissant de l'ALA ne peuvent constituer une ressource alternative suffisante en EPA et en DHA.

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les acides gras oméga-3 et oméga-6 entrent en compétition vis-à-vis des mêmes enzymes du métabolisme des AGPI. Un afflux de substrat oméga-6 est donc susceptible de compromettre la génération d'EPA et de DHA à partir de leur précurseur l'ALA. Selon les apports nutritionnels conseillés, le rapport alimentaire entre oméga-6 et oméga-3 ne devrait idéalement pas dépasser 5. En d'autres termes, pour 1 g d'oméga-3 consommé, nous ne devrions pas manger plus de 5 g d'oméga-6. Or, les habitudes de consommation actuelles font que ce rapport approche plutôt 15.

L'ensemble des dérivés obtenus, ajoutés aux deux AG indispensables précurseurs que sont l'acide linoléique et l'ALA, constituent les deux familles d'AG essentiels nécessaires au maintien d'une fonction biochimique, cellulaire ou physiologique donnée. Il n'existe ni transformation métabolique ni substitution fonctionnelle entre les deux familles oméga-6 et oméga-3.

En d'autres termes, les acides gras oméga-3 sont nécessaires à la vie, ces molécules ne peuvent être synthétisées par l'homme et leur apport provient de l'alimentation. Tout apport en dehors de l'alimentation naturelle ou par enrichissement de produits alimentaires en oméga-3 est qualifié de supplémentation. Le principal apport d'oméga-3 en supplémentation est constitué par

des capsules d'huile de poisson, car plusieurs poissons sont très riches en oméga-3 et il existe de très nombreuses marques commerciales proposant de telles capsules.

Les acides gras oméga-3 et oméga-6 ont des fonctions biologiques essentielles mais leurs effets potentiellement bénéfiques dépendraient étroitement de leurs apports respectifs. Selon une hypothèse, même si l'apport en oméga-3 est suffisant, il pourrait ne pas être utile s'il était contrebalancé par un apport trop important en oméga-6. L'inconvénient d'une telle hypothèse est qu'il est difficile de connaître les sources principales et accessoires d'oméga-3 et d'oméga-6 et donc de savoir si notre alimentation est "équilibrée". L'avantage d'une telle hypothèse est qu'elle pourrait justifier d'avoir recours à une supplémentation en oméga-3, même si ses apports alimentaires sont déjà élevés et ce, pour rétablir l'équilibre de la balance entre oméga-3 et oméga-6. Plus encore, elle pourrait justifier une supplémentation en dérivés d'aval de la chaîne métabolique de l'ALA, c'est-à-dire une supplémentation en EPA et en DHA. Cette supplémentation serait écologiquement d'autant plus justifiée que, d'une part, les réserves halieutiques ne sont pas inépuisables et que, d'autre part, la consommation régulière de poisson pourrait être un vecteur d'absorption de substances toxiques comme le mercure.

### Deuxième paradoxe

#### Alors qu'il n'y a aucune preuve d'un bénéfice clinique de la supplémentation en acides gras oméga-3, leur marché ne cesse de croître

En 2007, aux États-Unis, il a été estimé qu'au moins 19 millions de personnes prenaient des suppléments à base d'huile de poisson. Entre 2014 et 2018, un total de 4502 produits contenant des suppléments en oméga-3 ont été lancés au Canada, aux États-Unis et au Mexique.

En 2018, les ventes totales d'oméga-3 aux États-Unis ont représenté une valeur de 1,2 milliard de dollars. En 2019, le marché mondial des oméga-3 a atteint 4,1 milliards de dollars et on estime qu'il aura doublé en 2025.

En France, un rapport de l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) de 2017 débutait par ces phrases : *“Au cours des quinze dernières années, le marché des oméga-3 a connu une croissance à deux chiffres. De nouveaux produits enrichis en oméga-3 ont été mis sur le marché français, notamment des margarines et des huiles qui sont devenues en quelques années des produits phares des sociétés les commercialisant. Le marché des compléments alimentaires riches en oméga-3 a connu également en parallèle une très forte croissance.”* Le même rapport précise aussi que *“créée dans les années 1990, la démarche Bleu-Blanc-Cœur a développé une filière qui, en 2016, commercialise plus de 1 000 produits enrichis en oméga-3...”*.

### ■ Troisième paradoxe

**Une part des huiles de poisson disponibles dans le commerce pourrait n'apporter aucun bénéfice CV mais de plus être nocive**

Aux États-Unis, les oméga-3 sont considérés comme des aliments et les suppléments en acides gras oméga-3 sont considérés comme faisant partie de la médecine complémentaire ou alternative, et ils n'ont donc pas le statut de médicament. De ce fait, les suppléments en huiles de poisson ne sont soumis ni à des études préalables à leur commercialisation pour en évaluer le rapport bénéfice/risque, ni à une régulation et à un contrôle de fabrication ou de distribution. Or, plusieurs analyses de différents produits commercialisés ont montré qu'une grande majorité de ces suppléments contenaient moins d'oméga-3 que ce qu'ils prétendaient contenir, de même qu'ils contenaient des niveaux significa-

tifs de graisses saturées et d'huiles oxydées. Cela suggère que ces produits, à défaut d'être bénéfiques ou neutres sur la santé, pourraient de fait être nocifs.

Les acides gras oméga-3 sont très sensibles aux phénomènes d'oxydation en raison de l'existence de doubles liaisons. Et les sources d'oxydation lors de la production et de la distribution d'une huile de poisson sont nombreuses : oxydation par la chaleur, auto-oxydation, photo-oxydation, oxydation catalysée par le métal... Parmi les premiers produits d'oxydation des AG figurent des hydroperoxydes qui, en s'oxydant à nouveau, fournissent des aldéhydes et des corps cétoniques, modifications chimiques contribuant à la perte d'action biologique des huiles de poisson, en sus de donner à ces composés une odeur caractéristique.

Mais plus encore que de diminuer l'action potentiellement favorable des oméga-3, le processus d'oxydation contribue à fournir des produits qui pourraient concourir à augmenter le risque d'événements CV ou de maladies chroniques : n'est-ce pas un superbe paradoxe ? N'est-ce pas une justification à faire des essais thérapeutiques contrôlés avec des produits hautement purifiés et faisant l'objet d'un processus de fabrication et de distribution spécifique et réglementé afin d'évaluer l'apport clinique réel des oméga-3 ? On aura compris que ce n'est pas parce qu'éventuellement les oméga-3 exerceraient un bénéfice CV que tous les oméga-3 disponibles dans le commerce exerceraient ce bénéfice.

D'ailleurs, voici les résultats de quelques études publiées et ayant évalué la composition de diverses huiles de poisson commercialisées. Dans l'une, il a été montré que plus de 80 % de ces huiles de poisson contiennent des lipides peroxydés, biomarqueurs de l'oxydation, et ces taux sont supérieurs à ceux autorisés dans les standards de l'industrie alimentaire. Dans une autre, conduite sur les principales huiles de poisson commercialisées aux États-Unis, il a été montré qu'alors

qu'elles étaient censées ne contenir que de l'EPA et de la DHA, elles renfermaient de fait plus de 30 variétés d'acides gras, dont des AG saturés, et ces AG saturés pouvaient constituer jusqu'à 36 % de leur composition. Dans une de ces huiles, la première vendue sur le marché, la teneur en deux acides gras saturés, l'acide palmitique et l'acide myristique, était même équivalente à celle de la teneur totale en EPA et DHA. Vive la médecine naturelle ! Et vive l'absence de réglementation !

Toutes les huiles de poisson ne sont toutefois pas à critiquer : deux suppléments en oméga-3 ont le statut de médicament aux États-Unis, c'est-à-dire qu'ils sont soumis à un processus d'évaluation préalable, de production et de distribution réglementé et n'ont pas les défauts des huiles de poisson en vente libre. Il s'agit d'une association d'EPA et de DHA et, depuis le 13 décembre 2019, de l'icosapent ethyl (EPA). Pour ce dernier, le statut obtenu dans les suites de l'étude REDUCE-IT stipule qu'il peut être utilisé comme traitement complémentaire afin de réduire le risque d'événements CV de patients ayant une triglycéridémie supérieure à 1,50 g/L et étant à haut risque CV. Concernant l'icosapent ethyl, en avril 2021, l'Agence européenne du médicament a fait de même que la FDA. De plus, en mai 2020, aux États-Unis, la FDA a accordé une autorisation à un générique de l'icosapent ethyl, ce qui limitera les gains financiers de son promoteur princeps et pourrait contribuer à interrompre la recherche clinique sur ce produit.

### ■ Quatrième paradoxe

**Commercialement et sociologiquement parlant, les acides gras oméga-3 servent à réhabiliter les corps gras alimentaires**

La stratégie d'enrichissement des corps gras alimentaires en oméga-3 représente un enjeu financier important, sinon majeur, pour un segment de l'industrie agroalimentaire, et les tenants et aboutissants de cette stratégie sont enseignés dans certaines écoles de commerce

## I Billet du mois

mais aussi... dans les écoles de guerre économique.

À partir des années 1960, les corps gras alimentaires ont été accusés d'être une cause majeure des maladies CV alors que, progressivement, les acides gras oméga-3 paraissaient protéger du risque de maladies CV. De ce fait, en France, la consommation de corps gras, que ce soit pour la cuisson ou les tartines (beurre, margarine, huile), a régulièrement diminué, par exemple de 2,8 % en valeur de 2004 à 2005, faisant passer en peu de temps, au milieu des années 2000-2010, la consommation moyenne annuelle par habitant de 4,8 à 4,2 kilos. Cette diminution de consommation a concerné toutes les tranches d'âge de la population et la perte financière consécutive n'a pas été compensée par l'accroissement démographique naturel de 2 % environ dans les mêmes périodes.

Pour reprendre le langage des économistes, des entrepreneurs, des financiers et des spécialistes du marketing, on pourrait dire que le marché a alors compris le signal adressé par les consommateurs et qui peut être exprimé comme suit : "Nous voulons une alimentation bénéfique pour notre santé et donc moins de corps gras." En réponse, le marché a enrichi divers corps gras (beurre, margarine, huile, lait, porc...) en acides gras oméga-3 et a fait la promotion publique des potentielles vertus bénéfiques des oméga-3. Désormais, les consommateurs, en ingérant des corps gras enrichis en oméga-3, et qui de ce fait paient ces produits 30 à 300 % plus cher, n'ont plus l'impression d'avoir une alimentation nocive mais, au contraire, ont l'impression d'avoir une alimentation plus saine tout en continuant à consommer des corps gras. L'image du "mauvais gras" a donc été renversée dans une stratégie digne de celle enseignée par Sun Tzu dans *L'Art de la guerre*. Et ce, bien entendu, alors même qu'aucune étude n'a démontré les bienfaits réels en matière de prévention des événements CV d'une supplémentation des corps gras en acides gras oméga-3. Tout ce qui

est dit à leur sujet n'est encore qu'allégation de santé – et à cet égard le marché utilise un avantage permis par une réglementation qu'il tente de canaliser – sans preuve aucune d'un bénéfice CV quelconque, sans évaluation préalable, et ce au point qu'un éventuel effet nocif de cette pratique ne peut même pas être écarté comme, par exemple, une augmentation du risque de fibrillation atriale (voir dans la partie 2 de ce billet au prochain numéro).

Cette stratégie commerciale fait partie de celles analysées dans des écoles de commerce. Ainsi, un article paru en 2008 dans *Expansion Management Review* avait comme préambule : "St Hubert est présent sur le marché des corps gras solides, un marché en décroissance de 1 % par an en valeur depuis 2000 en France. Pourtant, la société a réussi, sur la même période, à développer son chiffre d'affaires de 5 % environ par an. Comment trouver des relais de croissance durables dans une industrie mature et fortement concentrée ? Les évolutions sociales, environnementales, technologiques, réglementaires, ou plus simplement le jeu concurrentiel, constituent autant d'opportunités, pour les acteurs les plus attentifs, de rebattre les cartes sur un marché et de se bâtir une position stratégique de marché (PSM) gagnante [...] St Hubert a parfaitement intégré ces enjeux. Il doit sa réussite à une analyse fine des évolutions des besoins des consommateurs qui lui a permis de redéfinir les segments et les facteurs clés de compétitivité sur ce marché." Et l'article de préciser en point fort : "L'analyse en termes de position stratégique de marché, qui décrypte pour chaque segment une offre de valeur, l'environnement concurrentiel et les facteurs de compétitivité, constitue un outil pertinent d'aide à la décision. St Hubert l'a bien compris qui, en créant une margarine 'santé' préventive, se démarque à la fois des produits traditionnels et des matières grasses à vocation curative, définissant ainsi un nouveau segment qui lui confère un avantage compétitif."

Pour expliquer la différence entre produit de santé préventif et produit à vocation curative dans le domaine alimentaire, cet article rappelle ce qui a été l'échec préalable des "aliments" : "Afin de proposer une réponse santé encore plus efficace, un acteur de l'agroalimentaire a cherché à développer des produits dits 'de santé' qui permettent de limiter voire de réduire le taux de cholestérol dans le sang. Aussi, en 2000, un grand groupe agroalimentaire international lance-t-il une nouvelle margarine avec la promesse de réduire le taux de cholestérol ; ce produit contient en effet un principe actif, l'ester de stérol, qui a pour effet de limiter le taux de cholestérol... Avec un positionnement prix nettement supérieur à la moyenne du marché – le prix moyen au kilo est environ trois fois plus élevé que celui des autres margarines –, elle cible des consommateurs plutôt moins sensibles au prix que la moyenne. Après un démarrage rapide, ces margarines santé 'curatives' connaissent assez rapidement un tassement sensible de leurs ventes. Outre leur positionnement-prix assez élevé, elles peinent à trouver une large audience au sein des consommateurs français plutôt réticents à l'égard de cette catégorie de produits, à la frontière entre l'aliment traditionnel et le médicament : les 'aliments'... Constatant que les consommateurs français ne sont pas mûrs pour les 'aliments' et qu'il existe une demande non satisfaite pour des corps gras 'santé', St Hubert décide en 2002 de lancer un nouveau produit ciblant les troubles cardiovasculaires."

Attention, tout ce qui est écrit ici ne veut pas dire que le procédé qui consiste à enrichir en oméga-3 certains corps gras serait nocif, à défaut d'être bénéfique ou neutre, mais on ne le sait pas. Ce procédé, en l'état actuel des connaissances, répond uniquement à une attente du marché, c'est-à-dire à l'expression en actes d'achat d'une perception des consommateurs sur ce que devrait être un aliment utile à la santé.

Dès lors qu'en France il existe un marché de bien plus de 1 000 produits enrichis en oméga-3, dès lors que le chiffre d'affaires d'une telle filière se chiffre en milliards d'euros, dès lors que dans la structure des coûts de certains de ces produits, le marketing et les médias en représentent plus de 20 %, les principaux médias deviennent de par leur modèle économique des vecteurs d'une publicité officielle et officieuse de cette filière, ce qui contribue à un manque d'objectivité dans les présentations qui sont faites concernant les oméga-3. Comme le disent les spécialistes de la guerre économique, la communication entourant la commercialisation des oméga-3 réalise un encerclement cognitif pour les non-scientifiques avec, entre autres, une publicité vantant régulièrement leurs mérites et un modèle économique des médias dépendants de cette publicité ne permettant pas de disposer d'une information sur les potentiels effets neutres, voire néfastes, des oméga-3. Une analyse critique pouvant entraîner une chute de revenus publicitaires.

## ■ Cinquième paradoxe

### Le débat public est faussé

La dimension d'analyse appelée "attente du marché" rend compte que le débat est faussé pour plusieurs raisons et que les oméga-3 apparaissent comme un objet tout autant scientifique que sociétal et commercial. Ainsi, en instillant dans les esprits que les oméga-3, notamment en supplémentation, puissent être bénéfiques, il se crée une demande qui profite d'une attente des populations, celle d'avoir accès à une alimentation bénéfique pour la santé.

Mais plus encore, cette demande peut aussi être entretenue par les contempteurs des statines qui prennent comme argument le fait que les oméga-3 seraient bénéfiques alors que les statines ne le seraient pas. C'est-à-dire que, pour ne pas être perçus uniquement comme des

détracteurs des statines, leurs contempteurs proposent une alternative qui de plus pourrait être qualifiée de "médecine naturelle" puisque reposant sur un produit de l'alimentation. Cette argumentation repose sur un discours tel que "le cholestérol n'est rien, l'inflammation et la thrombose font tout. Les statines sont des produits chimiques, les oméga-3 sont des produits naturels"... On pourrait dire qu'il n'y a plus qu'à le démontrer, mais le poids des preuves est assez important pour garantir l'inverse. Le débat est donc faussé par l'importance du marché représenté par ces produits et par la volonté de certains d'utiliser les oméga-3 comme enjeu de pouvoir intellectuel.

Si, pour illustrer les enjeux financiers sous-jacents au marché des oméga-3, il est utile de rappeler qu'en 2019 le chiffre d'affaires de cette industrie spécifique a été évalué à plus de 4 milliards de dollars, il est plus illustratif de voir comment les écoles de guerre économique analysent les stratégies des grands acteurs de ce marché. À ce sujet, nous disposons entre autres d'un article intitulé "La guerre du DHA", paru en novembre 2019 sur le site de L'école de pensée sur la guerre économique. Son auteur écrivait à propos notamment d'une entreprise développant des oméga-3 et dénommée Martek : "Après avoir écarté Aventis et Nagase, Martek a pour objectif de neutraliser Nutrinova. Le procès qui s'est déroulé dans l'État du Delaware a coûté plus de 100 millions de USD à la société Martek. Le 3 septembre 2009, la Cour d'appel du circuit fédéral a confirmé le verdict du jury rendu par le tribunal américain du district de Delaware selon lequel les brevets de Martek étaient valides et enfreints. La société Lonza a perdu devant la justice américaine, et se trouve dans l'obligation de transformer ses activités pour survivre et de revendre les produits Martek. En 2012, juste après le rachat de Martek par DSM, DSM acquiert Ocean Nutrition Canada et devient le leader mondial des oméga-3 marins. DSM vient compléter

sa gamme avec cette fois-ci des oméga-3 issus d'huile de poisson et par la même élimine son dernier concurrent producteur d'huile de microalgues. En début d'année 2014, Patheon et une partie des activités DSM fusionnent, dans une transaction d'une valeur de 2,6 milliards de dollars. La finalité d'un monopole mondial de la molécule de l'intelligence (N.B. : l'auteur décrit ainsi la DHA) repose sur deux raisons, la communauté scientifique est convaincue que sans compléments alimentaires, l'apport en DHA se paupérise en raison de la trop grosse proportion du poisson d'élevage dans nos assiettes nourris aux farines de poissons et non aux microalgues comme le poisson de pêche. Et nous avons évoqué plus haut que la population mondiale a besoin de 250 mg de DHA en apport quotidien : ramené à 7 milliards de personnes cela représente un marché qui mérite de se battre. La deuxième raison se résume en 2 chiffres : quelques euros dépensés pour produire 1 kg d'huile de DHA qui se vend sur le marché à 100 euros le kg." C'est donc à la fois un important marché en termes de volume mais aussi en termes de rentabilité. Et l'auteur de préciser plus loin : "...ce spécialiste de la culture des algues et des microalgues est arrivé à placer sa société hors d'atteinte des 120 brevets mondiaux de la société Martek et de ses avocats. Plus d'un million d'euros a été dépensé afin de créer un comité de gestion stratégique des brevets comme peu de sociétés s'en sont dotées. Mais la capitulation de la société Martek était à ce prix-là."

C'est aussi cela le monde paradoxal des oméga-3.

Suite au prochain numéro.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

## I Revues générales

# Observance du traitement par statine : importance de la gestion des effets secondaires

**RÉSUMÉ :** Le défaut d’observance est observé chez un patient sur deux en prévention primaire avec un doublement de la mortalité cardiovasculaire. Les mécanismes sont nombreux, parfois complexes et souvent intriqués.

Dans cet article, nous avons focalisé sur le lien entre inobservance intentionnelle et effets secondaires musculaires des statines. Les effets secondaires musculaires semblent fréquents sous statine mais cela est lié à leur grande fréquence en population générale indépendamment de tout traitement. Nous proposons quelques recommandations pour mieux gérer ces effets secondaires et, par conséquent, favoriser l’observance.



**E. BRUCKERT**  
Service d’Endocrinologie-métabolisme et Prévention des maladies cardiovasculaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière (APHP) et Institut Hospitalo-Universitaire cardiométabolique, PARIS.

Le défaut d’observance du traitement par statine est un problème fréquent, potentiellement grave et complexe à gérer en pratique quotidienne. Les mécanismes de la non-observance sont multiples. Nous proposons ici de mettre en avant l’importance des effets secondaires, en particulier musculaires, dans la problématique de l’observance.

### Non-observance des traitements de la prévention cardiovasculaire

La non-observance des traitements de la prévention cardiovasculaire, en particulier des statines, est un problème fréquent. Le **tableau 1** montre une méta-analyse de l’observance de médicaments de la prévention cardiovasculaire [1].

	Prévention primaire		Prévention secondaire	
	Pourcentage de patients observants	IC 95 %	Pourcentage de patients observants	IC 95 %
Statines	57	51-64	76	70-82
Bêta-bloquants	44	38-51	62	49-75
IEC*	56	49-64	70	66-75
Inhibiteurs calciques	48	38-58	76	69-82
Aspirine	-	-	65	53-77
Sartans	61	51-70	-	-

\* Inhibiteurs de l’enzyme de conversion.

**Tableau 1 :** Méta-analyse de la fréquence de l’observance de médicaments de prévention cardiovasculaire au bout de 2 ans de traitement. D’après [1].

Celle-ci montre que l'observance est faible et qu'il y a une différence importante entre prévention primaire et secondaire. Elle montre aussi qu'au niveau international il existe peu de différence entre les traitements, sauf pour les bêtabloquants. Les conséquences de la non-observance dans les grands registres montrent que la mortalité est pratiquement doublée en cas de non-observance aux statines [2].

Les différentes études observationnelles montrent des résultats très cohérents. L'étude menée en France à partir de la base de la Sécurité sociale, en particulier, confirme la gravité des conséquences de la non-observance (augmentation de la mortalité de 40 %) [3]. Celle-ci a été très favorisée par l'émission "Fake News" de la chaîne ARTE sur les statines reprise par d'autres médias (l'absence de vérification des sources étant un problème récurrent).

### L'observance doit être régulièrement évaluée

Des questions de type "Avez-vous une difficulté à prendre régulièrement le traitement ?" sont préférables à une interrogation directe de type "Prenez-vous bien votre traitement ?". La mesure du LDL-cholestérol est aussi un indicateur fiable de l'observance puisque les résistances au traitement par statine sont anecdotiques.

### La crainte ou la survenue des effets musculaires : une cause majeure de non-observance

Les mécanismes qui sous-tendent une observance faible sont traditionnellement classés en facteurs associés au système de soins, au patient, à la maladie (par exemple, prévention primaire *versus* secondaire), au traitement (effets secondaires, complexité du traitement) et au médecin (en particulier son empathie et l'information délivrée au patient) [4]. Quand on se concentre sur une classe thérapeutique (les statines) et la popula-

tion française, des facteurs deviennent inopérants (comme le coût, par exemple) puisque ces traitements sont totalement pris en charge et leur coût actuel est extrêmement bas.

Enfin, certains ne sont pas modifiables (prévention primaire/secondaire). L'inobservance intentionnelle (*versus* non intentionnelle) est plus facilement liée à un désaccord avec le traitement ou à la présence d'effets secondaires alors que l'inobservance non intentionnelle est plus facilement liée à des oublis, à un style de vie (déplacements fréquents, horaires irréguliers) ou à la difficulté à développer une habitude.

### >>> Le déséquilibre dans l'appréciation du risque *versus* le bénéfice

Le **tableau II** illustre l'acceptation théorique de prendre un traitement qui diminuerait de 30 % le risque d'infarctus du myocarde [5]. L'apparition d'effets secondaires entraîne très rapidement une diminution drastique du pourcentage de patients acceptant de le prendre. De façon intéressante, l'augmentation du bénéfice passant à 50 % de diminution du risque d'infarctus avec la même gradation dans les effets secondaires ne modifie en rien

le pourcentage. Cela montre que le bénéfice est occulté par la tolérance.

Une autre façon de montrer le déséquilibre entre bénéfice attendu et vécu d'un traitement chronique est appelée *disutility*. Pour chaque patient, il existe une certaine "aversion" naturelle à l'idée de prendre un traitement préventif chaque jour, à long terme (à vie) alors qu'il n'a pas de symptômes apparents. Cette aversion est plus ou moins forte... Certains n'acceptent pas, même pour 10 ans d'espérance de vie gagnée. Dans les études sur le prix à payer pour accepter un traitement chronique, le raisonnement se fait en général sur un traitement totalement dénué d'effets secondaires [6].

### >>> Les effets secondaires musculaires semblent fréquents sous statine mais cela est lié à leur grande fréquence en population générale indépendamment de tout traitement

Les études de vraie vie montrent que la cause majeure d'arrêt du traitement est la survenue des effets secondaires musculaires. Il existe malheureusement très peu d'études sur la meilleure stratégie pour gérer ces effets avant la prescription ou après la prise du traitement. Les symptômes

Bénéfice	Effets secondaires	% acceptant de prendre le traitement
Diminution du risque d'IDM de 30 %	Aucun	88 %
Diminution du risque d'IDM de 30 %	Fatigue ou sensation vertigineuse sans que cela affecte la vie quotidienne	52 %
Diminution du risque d'IDM de 30 %	Nausée sans que cela affecte la vie quotidienne	35 %
Diminution du risque d'IDM de 30 %	Sensation de confusion ou ralentissement de la pensée sans que cela affecte la vie quotidienne	31 %
Diminution du risque d'IDM de 30 %	Fatigue ou sensation vertigineuse qui affecte la vie quotidienne	12 %
Diminution du risque d'IDM de 30 %	Nausée qui affecte la vie quotidienne	35 %
Diminution du risque d'IDM de 30 %	Sensation de confusion ou ralentissement de la pensée qui affecte la vie quotidienne	11 %

**Tableau II :** Acceptation d'un traitement chronique de prévention cardiovasculaire en fonction des effets secondaires. Étude chez 356 personnes (âge moyen 76 ans).

## I Revues générales

musculaires sont très fréquents dans la population générale et ils ont une fréquence similaire chez les patients sous statines.

Dans la stratégie de prise en charge des patients avec symptômes musculaires, la première étape consiste à identifier ceux qui ont un effet secondaire probablement lié à la statine et un risque potentiel (évalué par les CPK). En dehors de cette situation décrite plus en détail ci-dessous (à partir d'une publication importante), la majorité des patients ont un symptôme qui est sans relation avec la statine et le médecin peut donc continuer le traitement sans modification. Il rassure le patient et éventuellement recherche la cause du symptôme. Le **tableau III** montre le score validé d'imputabilité des douleurs au traitement par statine [7].

Sur un plan quantitatif, il est intéressant de voir la grande fréquence des symptômes dans plusieurs publications. Dans une étude conduite en France, la fréquence des pathologies douloureuses chroniques musculaires est de 20 % [8]. Enfin, dans une méta-analyse regroupant 25 articles et analysant uniquement les douleurs diffuses et chroniques, la fréquence se situe entre 10 et 15 %, avec une forte augmentation liée à l'âge et une fréquence un peu supérieure chez la femme [9]. Dans les études de cette méta-analyse, qui permettent une analyse en fonction de l'âge, la fréquence est proche de 0 avant 30 ans pour atteindre un pic de fréquence vers 70 ans. L'âge moyen des patients sous statines permet de comprendre pourquoi tant de patients ont une plainte musculaire.

À l'inverse, l'expérience en pédiatrie montre une remarquable tolérance des statines. Dans l'étude HPS publiée en 2002 et comparant la simvastatine 40 mg à un placebo, à chaque visite, environ 6 % des patients avaient une plainte musculaire, avec une fréquence identique dans le groupe placebo et le groupe traité par simvastatine [10]. Les crampes sont fréquentes aussi dans la population générale (plus de 30 % des patients de plus de 60 ans).

	Nombre de points
Douleur symétrique hanches/cuisses	3
Douleur symétrique mollets	2
Douleur symétrique partie supérieure du corps	2
Douleur non symétrique ou intermittente	1
Apparition des douleurs rapide < 4 semaines*	3
Apparition des douleurs dans les 4-12 semaines	2
Apparition des douleurs après 12 semaines	1
Disparition rapide < 2 semaines	2
Disparition entre 2 et 4 semaines	1
Persistance après 4 semaines	0
Réapparition rapide < 4 semaines si reprise de la statine	3
Réapparition entre 4 et 12 semaines si reprise de la statine	1
<b>Total</b>	
Responsabilité de la statine probable si le total est entre 9 et 11 points, possible entre 7 et 8 points et improbable si inférieur à 7 points.	

**Tableau III :** Critères cliniques de probabilité de l'imputabilité de signes musculaires aux statines.

**>>> En cas de symptôme musculaire, il faut apporter des solutions au patient. Cela peut être le traitement des crampes, l'association à une prise de vitamine D, la modification du schéma thérapeutique**

Au sein de la population avec crampes, il faut évoquer une pathologie secondaire bien qu'elle soit rarement en cause (neuropathie du diabétique, fibromyalgie, cirrhose, insuffisance rénale ou autre pathologie neurologique ou musculaire). La plupart des crampes sont toutefois isolées sans pathologie sous-jacente. La ou les causes ne sont pas connues. L'effet des traitements est mal documenté et une récente méta-analyse de la Cochrane montre que le magnésium n'a pas d'efficacité démontrée [11]. La quinine montre toutefois une certaine efficacité (revue *in* [12]). Ce traitement est à réserver aux formes sévères et n'est pas dénué d'effets secondaires. Les recommandations pratiques sont l'échauffement en cas d'activité physique, les exercices d'étirement et l'hydratation.

### ■ Pour améliorer l'observance

#### 1. Simplification du traitement

La simplification du traitement est toujours essentielle. Quand c'est possible, seuls les traitements indispensables doivent être maintenus. Le patient peut choisir la prise le matin ou le soir pour les statines. En effet, la différence d'efficacité est faible et absente pour les deux statines dont la demi-vie est longue (atorvastatine et rosuvastatine). L'utilisation de combinaison fixe (par exemple, statine et ézétimibe) diminue le nombre de comprimés et doit être privilégiée. Enfin, en cas de symptôme attribué par le patient à sa statine, il faut changer de statine et moduler la dose.

#### 2. Autres facteurs

Les autres facteurs à prendre en compte pour améliorer l'observance sont nombreux. Ils ont en moyenne chacun un impact qui est non évalué ou faible. Toutefois, cet impact est très hétérogène

## POINTS FORTS

- Les plaintes musculaires dans la population générale sont très fréquentes.
- L'imputabilité aux statines peut être évaluée par un questionnaire validé.
- Quand l'imputabilité est possible, il faut rassurer (faible gravité le plus souvent si les CPK ne sont pas élevées) et proposer une solution (modification du traitement et traitement adjuvant).
- Globalement, la communication est importante pour rééquilibrer l'évaluation par le patient du bénéfice *versus* le risque.

et il faut donc adapter et personnaliser les recommandations

### >>> La préparation au traitement (en particulier en prévention primaire)

Il est essentiel que le patient soit progressivement amené à la nécessité du traitement quand il est indiqué. En cas de réticence, une analyse du mécanisme est indispensable (doute sur le rôle du cholestérol, doute sur l'efficacité du traitement, crainte sur l'idée d'un traitement au long cours, peur des effets secondaires). Le **tableau IV** illustre

l'ambiguïté de la représentation du cholestérol, du risque et des maladies cardiovasculaires en population générale. Les conseils diététiques sont importants. Même si tous les patients ne les suivent pas rigoureusement, leur absence est source d'inobservance. Le patient a probablement besoin de se prouver qu'il n'arrive pas à normaliser son cholestérol sans traitement.

### >>> La décision partagée

Elle nécessite que le patient comprenne quel est le rapport bénéfice/risque pour

lui. Le bénéfice peut être expliqué en pourcentage de diminution. Plus simplement, il peut aussi être expliqué au travers des couleurs du risque de l'équation SCORE (plus on est vers le rouge, plus le bénéfice de la statine est élevé). Dans l'explication du bénéfice, l'imagerie (le score calcique principalement mais aussi l'échographie des artères périphériques) peut être un élément de motivation. L'idée d'une prévention qui serait valable pour tous (par exemple, les statines après 50 ans) n'est pas acceptée par les patients et la population générale. Il est donc important de montrer que l'indication est personnalisée en expliquant les raisons du choix (cumul des facteurs de risque, état artériel, etc.).

### >>> Rappel et feedback quand l'inobservance est non intentionnelle

Le pilulier peut être une aide, en particulier chez les sujets âgés et ceux qui ont plusieurs traitements. Il existe de nombreux piluliers avec alarme dans le commerce. Ce type de pilulier électronique permet d'avertir jusqu'à 6 fois par jour, et ce toute la semaine, l'utilisateur de la prise de comprimés avec un pictogramme pour le matin, le midi, le



Retrouvez les cas cliniques :

– de lipidologie (18 juin)

– d'HTA (29 juin)

sur le site [www.realites-cardiologiques.com](http://www.realites-cardiologiques.com)

## I Revues générales

- **Cholestérol** : tout le monde en a, il est indispensable à la vie, pourtant ce facteur est connu comme étant associé à un risque accru de maladie cardiovasculaire.
- **Excès de cholestérol** : source de culpabilité (alimentation). L'identification d'un facteur génétique dans l'hypercholestérolémie familiale est associée à une augmentation de l'observance.
- **Ambiguïté** : il y a du bon et du mauvais cholestérol.
- **Maladie cardiovasculaire** : associée à la fatalité (donc peu accessible à la prévention), faible gravité perçue (angioplastie et séjour très court en hospitalisation).
- **Prévention primaire et prévention de masse** (un médicament "chimique" pour une personne non malade).
- **Les statines** : baisse historique de la mortalité (étude 4S) puis retrait du marché d'une statine pour effets secondaires.
- **Lobbys puissants opposés** (industrie produits laitiers/industrie pharmaceutique).

**Tableau IV** : Dualité de la perception du cholestérol, du risque et des maladies cardiovasculaires dans le grand public.

soir et la nuit. Chacune de ces barrettes ainsi que le boîtier alarme peuvent être séparés pour être facilement transportés. Deux rappels sont effectués si l'alarme n'est pas désactivée pour réduire à son minimum le risque d'oubli.

### >>> Empathie et relation de confiance

Dans toutes les études d'observance, l'empathie et la relation de confiance sont essentielles. Il n'y a toutefois pas de recette simple pour être empathique ! L'écoute peut permettre d'identifier ce à quoi le patient attribue son infarctus (quand il est en prévention secondaire). L'empathie est aussi importante dans la gestion des effets secondaires. Il faut expliquer qu'ils sont possibles mais surtout que leur gestion est facile et qu'il n'y pas de crainte sur le long terme. Il est parfois utile d'expliquer de quelle façon les effets secondaires sont identifiés (étude contre placebo) et que la notice d'information est parfois un fourre-tout peu informatif pour les traitements qui disposent d'une large base de données *versus* placebo (comme les statines). Si l'empathie n'est pas une caractéristique facile à acquérir, il faut souligner qu'une formation sur des principes simples de communication est très efficace.

Les recommandations de prise en charge des dyslipidémies comportent un long

chapitre sur l'observance [13]. Neuf recommandations sont indiquées pour favoriser l'acceptation du traitement. Elles s'ajoutent à des recommandations pratiques (favoriser la combinaison de traitement pour diminuer le nombre de pilules). Plusieurs références clés sur cet aspect sont données [6].

### ■ Conclusion

L'observance est actuellement le problème majeur du traitement par statine. Les causes sont multiples. La crainte des effets secondaires, en particulier musculaires, leur survenue et la façon dont ils sont gérés par le médecin jouent un rôle clé dans l'observance.

### BIBLIOGRAPHIE

1. NADERI SH, BESTWICK JP, WALD DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*, 2012;125:882-887.e1.
2. BJÖRKLUND E, NIELSEN SJ, HANSSON EC *et al.* Secondary prevention medications after coronary artery bypass grafting and long-term survival: a population-based longitudinal study from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*, 2020;41:1653-1661.
3. BEZIN J, FRANCIS F, NGUYEN NV *et al.* Impact of a public media event on the

- use of statins in the French population. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017;110:91-98.
4. LANSBERG P, LEE A, LEE ZV *et al.* Nonadherence to statins: individualized intervention strategies outside the pill box. *Vasc Health Risk Manag*, 2018;14:91-102.
5. FRIED TR, TINETTI ME, TOWLE V *et al.* Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. *Arch Intern Med*, 2011;171:923-928.
6. FONTANA M, ASARIA P, MORALDO M *et al.* Patient accessible tool for shared decision making in cardiovascular primary prevention: balancing longevity benefits against medication disutility. *Circulation*, 2014;129:2539-2546.
7. ROSENSON RS, BAKER SK, JACOBSON TA *et al.*; The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014;8(3 Suppl):S58-S71.
8. HADJAT Y, SERRIE A, TREVES R *et al.* Pain associated with health and economic burden in France: results from recent National Health and Wellness Survey data. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2018;10:53-65.
9. MANSFIELD KE, SIM J, JORDAN JL *et al.* A systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic widespread pain in the general population. *Pain*, 2016;157:55-64.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002;360:7-22.
11. GARRISON SR, KOROWNYK CS, KOLBER MR *et al.* Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020;9:CD009402.
12. YOUNG G. Leg cramps. *BMJ Clin Evid*, 2015;2015:1113.
13. MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020;41:111-188.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: Amgen, Genfit, MSD, Sanofi-Regeneron, Danone, Aegerion, Ionis pharmaceuticals, Amarin, Akcea, Servier, MYLAN, Silence Therapeutic et Novartis (consulting/présentation).

# ASSOCIÉS POUR GAGNER



**Liporosa**® 1 gélule par jour  
2 dosages : 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg

1<sup>re</sup> association fixe\* Rosuvastatine - Ezétimibe

Liporosa® est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par les deux substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie.



Pour une information complète sur LIPOROSA®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament, en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Liste I / Agréé collectivités.  
Remboursement Sécurité Sociale 65 %

\* AMM en date du 2 Septembre 2014.



## I Revues générales

# Anticoagulation orale dans la fibrillation atriale : un traitement à vie ?

**RÉSUMÉ :** Pour la majorité des patients avec fibrillation atriale, si le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc indique la nécessité d'instaurer un traitement anticoagulant, celui-ci doit être prescrit au long cours, y compris dans les cas de fibrillation atriale avec cause paraissant transitoire.

Le risque hémorragique tel qu'il est estimé actuellement par le score HAS-BLED ne constitue pas une contre-indication à ce traitement anticoagulant ou une indication à l'interrompre. Il faut donc essayer de respecter l'algorithme ABC des recommandations 2020 de la Société européenne de cardiologie : le A correspond à l'anticoagulation pour éviter les AVC et les embolies systémiques, en complément du traitement des symptômes par le contrôle du rythme et de la fréquence cardiaque (B) et le traitement des comorbidités (C).



**L. FAUCHIER, A. BISSON**  
CHU Trousseau, TOURS.

Les indications d'anticoagulation orale (ACO) dans la fibrillation atriale (FA) découlent de la stratification du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Dans certaines situations, la question est parfois envisagée d'une prescription transitoire des ACO.

### Les recommandations ESC 2020

Les recommandations 2020 de la Société européenne de cardiologie (ESC) sur la prise en charge de la FA indiquent, dans un souci de simplification et de pédagogie, que la prise en charge doit se faire en respectant l'acronyme "ABC", le "A" étant relié à l'anticoagulation pour prévenir le risque d'accident vasculaire cérébral. La prise en charge reste similaire à ce qui est proposé depuis plusieurs années, basée sur le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, avec une anticoagulation orale qui est recommandée lorsque ce score est  $\geq 2$

chez les hommes et  $\geq 3$  chez les femmes. L'anticoagulation peut être envisagée lorsque le score est à 1 chez les hommes et 2 chez les femmes [1]. En l'absence de contre-indication, les anticoagulants oraux directs (AOD) sont préférables aux antivitamines K (AVK) du fait de leur bénéfice clinique et de leur praticité.

Il n'est aucunement fait mention dans ces recommandations de la durée du traitement, ce qui témoigne du fait que cette stratégie est envisagée pour le long cours. Comme il est difficile en médecine d'employer les termes "à vie", on en retient que ce traitement se prescrit de manière prolongée lorsqu'il n'y a pas d'accident ou de problème de tolérance manifeste, et tant que par ailleurs les recommandations ne sont pas modifiées. Le registre EORP de la Société européenne de cardiologie indique que ces recommandations sont assez bien suivies, avec un traitement dans les situations mentionnées ci-dessus pour 90 % des patients [2].

## ■ La cardioversion

Le premier cas particulier pouvant faire envisager que le traitement anticoagulant soit prescrit mais qu'il ne soit pas poursuivi au long cours est celui de la cardioversion, qu'elle soit électrique ou médicamenteuse. Dans ce contexte, il faut dans tous les cas prescrire un traitement anticoagulant efficace pendant 3 semaines avant la cardioversion si l'ancienneté de l'arythmie est inconnue (ou avec une durée plus brève mais avec une échographie cardiaque transœsophagienne) et pendant 4 semaines après la cardioversion.

Le traitement pourra être interrompu au décours si le patient a un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc faible tel que décrit au paragraphe précédent. Après retour en rythme sinusal au décours de cette période initiale où l'anticoagulation est donc obligatoire pour encadrer le geste, la poursuite de l'anticoagulation repose ainsi, comme dans le cas général, sur le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

## ■ L'ablation de FA

Il en est de même pour la prise en charge après ablation par cathéter en cas de FA avec intervention au niveau de l'oreillette gauche. Dans ce cas, il faut envisager une anticoagulation systématiquement soit par AVK, soit par AOD pendant au moins 2 mois après l'ablation. Là encore, le traitement anticoagulant peut-être interrompu au-delà du 2<sup>e</sup> mois sur la base du profil de risque et du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc bas, et non pas en fonction du succès apparent de la procédure d'ablation en termes de récurrence de palpitations ou d'un aspect ECG rythme sinusal ou d'une récurrence de l'arythmie.

Les recommandations préconisent de poursuivre l'anticoagulation en cas de score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc élevé sans différence par rapport au cas général. L'étude faisant souvent référence dans

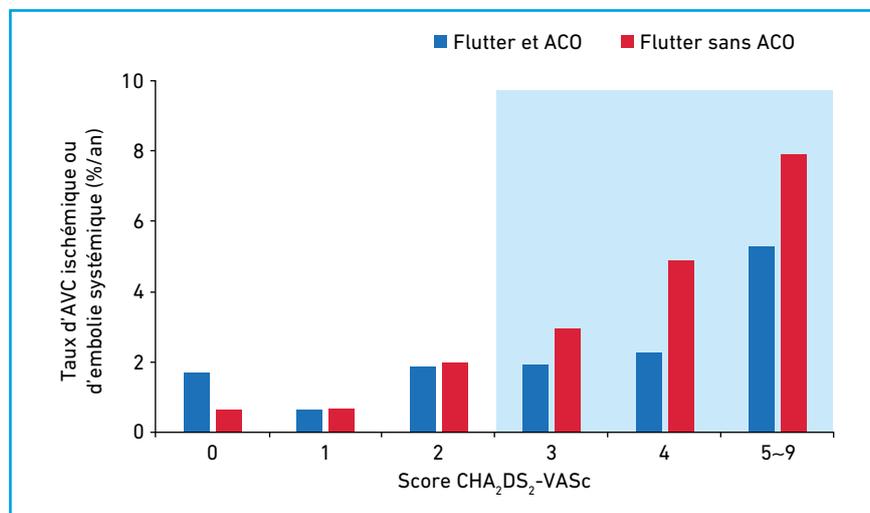
le domaine est celle de Chao *et al.*, en Corée du Sud, montrant que les taux d'événement après ablation de FA par classe de score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sont très similaires à ceux attendus pour une population tout-venant de patients avec FA [3]. Il semble donc illusoire de croire que le risque thromboembolique est très significativement diminué après une procédure d'ablation de FA même si elle paraît efficace pour le maintien du rythme sinusal, d'autant qu'il existe un nombre important de récurrences qui sont asymptomatiques, ce qui en soi est un succès pour la plupart des patients. Cependant, ce sujet reste matière à débat et des données récentes laissent entrevoir la possibilité dans le futur d'interrompre ce traitement sans tenir compte de ce score.

Le registre chinois de Yang *et al.* en 2020 a montré des taux d'événements thromboemboliques après ablation de FA extrêmement bas, à moins de 3 % après 4 ans de suivi, sans différence entre les patients qui étaient anticoagulés ou pas [4]. Sans remettre en cause la fiabilité générale des registres chinois en médecine, des éléments de confirmation restent nécessaires, soit par des analyses observationnelles robustes et exhaustives, soit par des études randomisées.

## ■ Le flutter atrial

On pourrait également se poser la même question d'interrompre le traitement anticoagulant pour le flutter atrial efficacement traité après ablation et qui a longtemps été réputé associé à un moindre risque de formation de thrombus. En réalité, la plupart des études observationnelles montrent que le risque d'accident vasculaire cérébral et d'événements thromboemboliques en cas de flutter n'est pas vraiment différent de celui de la FA [5]. Les recommandations internationales indiquent d'ailleurs que la prise en charge pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral se doit d'être similaire en cas de FA et de flutter [6].

Cela est assez bien illustré par les données observationnelles obtenues à grande échelle dans une étude à Taïwan avec un suivi au cours d'une dizaine d'années [7]. Sur une population totale d'environ 280 000 patients avec troubles du rythme atrial, 8 764 avaient un flutter atrial isolé (sans FA associée). Les taux d'AVC en fonction du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et en fonction de la prise d'un traitement anticoagulant ou non sont présentés sur la **figure 1**. Il n'y a que dans le cas d'un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≤ 2 que le taux d'AVC est bas et similaire,



**Fig. 1 :** Risque thromboembolique en cas de flutter atrial traité ou non par anticoagulant oral (ACO). D'après [7].

## Revue générale

que les patients soient traités par anticoagulant ou non. Dans les autres cas où le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est  $\geq 3$ , on voit que le risque d'AVC pour les patients traités par anticoagulant est environ 2 fois moins important comparé aux patients qui ne reçoivent pas de traitement anticoagulant (fig. 1), ce qui est un témoin du bénéfice de ce traitement et de l'utilité de ne pas l'interrompre.

### Les FA de causes "temporaires"

La FA est parfois associée à une cause paraissant "temporaire", lors d'un syndrome coronaire aigu (SCA), d'un sepsis, d'une hyperthyroïdie, d'une chirurgie, d'une péricardite ou d'une malencontreuse prise d'alcool, par exemple. Il s'agit d'un domaine de la littérature où les données ne sont pas très nombreuses et d'une robustesse discutable car, bien sûr, le plus souvent observationnelles. Une analyse française de ces patients avait montré un taux d'événements thromboemboliques non pas plus bas, mais au contraire très similaire à celui de patients avec une FA sans facteur déclenchant évident. En analyse multivariée, le traitement anticoagulant au long cours était associé à un risque 50 % plus bas d'événement thromboembolique [8].

Des conclusions similaires peuvent être tirées d'analyses plus récentes et à plus grande échelle réalisées au Danemark, montrant un risque moindre lorsque que ces patients avec FA de cause transitoire ont un traitement anticoagulant au long cours, et ce quelles que soient les circonstances possiblement déclenchantes : consommation d'alcool, hyperthyroïdie, syndrome coronarien aigu, chirurgie, infection (fig. 2) [9-11].

Pour le cas particulier des FA dans un contexte d'infection aiguë, une de ces équipes a ensuite montré que le taux de récurrence de FA était 25 fois plus élevé chez ces patients que pour le même type d'infection sans arythmie, avec un taux d'événement thromboembolique 2,5 fois plus élevé [12]. Il paraît donc inadéquat de penser que la FA dans ce contexte est un phénomène purement conjoncturel et que les récurrences sont improbables. En matière de FA avec une cause hypothétiquement transitoire, le principe assez général à garder en tête est plutôt "qui a fait de la FA en refera" [13]. Là encore, les recommandations ESC 2020 ne considèrent pas que la prise en charge du risque thromboembolique doit être différente dans ces circonstances et que le traitement pourrait être interrompu alors que le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc serait  $\geq 2$  pour les hommes et  $\geq 3$  pour les femmes.

### Les saignements intracrâniens

Après saignement intracrânien sous ACO, la reprise du traitement, de préférence un AOD, est préconisée par les recommandations ESC avec un algorithme dédié [1]. De manière générale, pour ces patients avec accident hémorragique sévère, il est recommandé de suspendre les anticoagulants jusqu'à ce que la cause soit identifiée et traitée. Chaque cas nécessitera une décision individualisée pour redémarrer l'anticoagulant après évaluation des risques, des avantages, des alternatives et des préférences du patient en la matière [1, 14]. Néanmoins, cela est parfois impossible du fait de la topographie du saignement : dans ce cas, une procédure d'occlusion de l'auricule gauche par voie percutanée doit être discutée [1].

### Les saignements mineurs

Les saignements mineurs peuvent inciter au quotidien à faire renoncer au traitement anticoagulant, probablement à tort. Dans une enquête française, les cardiologues interrogés à ce sujet ont déclaré procéder fréquemment à des modifications du traitement anticoagulant après un premier ou surtout un deuxième épisode de saignement mineur. Les patients

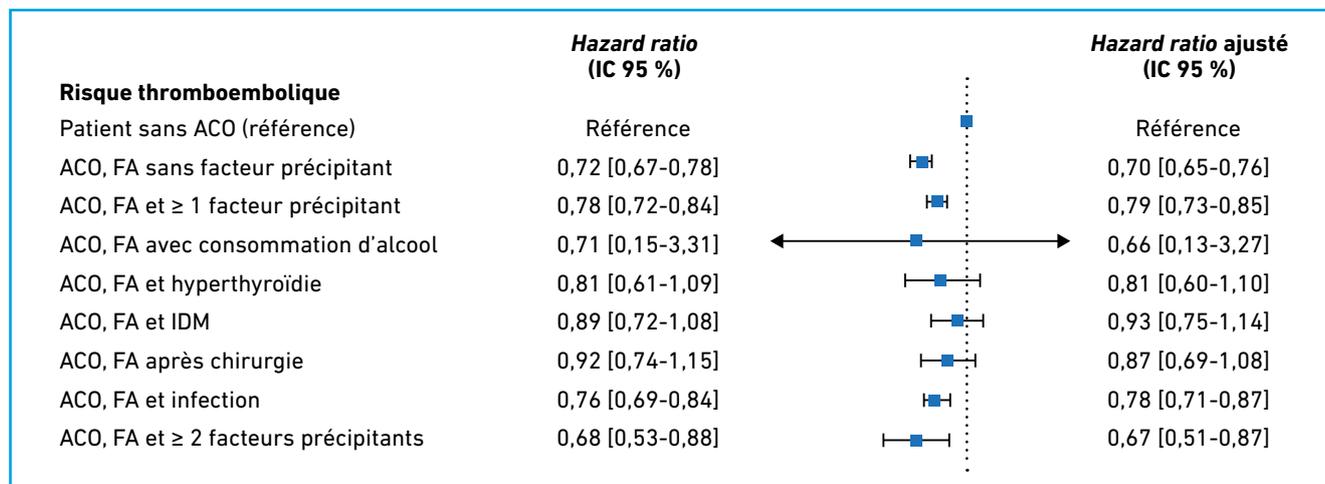


Fig. 2 : Risque thromboembolique associé au traitement anticoagulant oral (ACO) (vs pas d'ACO) en cas de fibrillation atriale avec cause possiblement favorisante lors de la présentation initiale. Adapté de [9].

## POINTS FORTS

- Les anticoagulants oraux (ACO) en cas de FA sont-ils un traitement à vie? Oui, dans la plupart des cas.
- On peut envisager d'interrompre un ACO après cardioversion ou procédure d'ablation si le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est < 1 chez les hommes et < 2 chez les femmes.
- Les causes pseudo-transitoires de FA sont associées à un risque élevé de récurrences de FA et un risque thromboembolique similaire à celui des autres patients, incitant à prescrire les ACO au long cours.
- On incite le plus possible à reprendre un ACO prescrit pour FA après un saignement majeur, même lorsqu'il est intracrânien.
- En l'absence de contre-indications absolues aux ACO, le risque hémorragique, estimé par exemple avec le score HAS-BLED, ne devrait pas en soi aboutir à une décision de ne pas utiliser les ACO.

doivent être informés du risque de saignements mineurs et de leur possible présentation. L'interruption du médicament sans consultation médicale dans ce contexte doit être évitée [14].

Dans le cas de saignements gênants, on peut éventuellement proposer de sauter une prise (au maximum) du traitement anticoagulant. Il est surtout pertinent de prévenir les facteurs favorisant et de traiter la cause du saignement lorsque cela est possible. En cas de saignements possiblement récidivants sans possibilité thérapeutique pour ces récurrences, on peut aussi essayer de changer de molécule anticoagulante [14]. Les saignements mineurs ne doivent donc faire renoncer à un traitement anticoagulant au long cours que de manière marginale.

### ■ Conclusion

Les ACO en cas de FA sont-ils un traitement à vie? Oui, dans la plupart des cas. Les traitements permettant d'obtenir le rythme sinusal ne diminuent pas significativement le risque thromboembolique et les FA de causes paraissant transitoires semblent associées au même risque thromboembolique que celui du patient

avec FA en général, ce qui fait que l'interruption du traitement ACO constitue une perte de chance. En outre, en l'absence de contre-indications absolues aux ACO, le risque hémorragique, estimé par exemple avec le score HAS-BLED, ne doit pas en soi aboutir à une décision de ne pas utiliser ou d'interrompre les ACO.

### BIBLIOGRAPHIE

1. HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N *et al*. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2021;42:373-498.
2. BORIANI G, PROIETTI M, LAROCHE C *et al*. Contemporary stroke prevention strategies in 11?096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace*, 2018;20:747-757.
3. CHAO TF, LIN YJ, TSAO HM *et al*. CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:2380-2385.
4. YANG WY, DU X, JIANG C *et al*. The safety of discontinuation of oral anticoagulation therapy after apparently successful atrial fibrillation ablation: a report from the Chinese Atrial Fibrillation Registry study. *Europace*, 2020;22:90-99.
5. CLEMENTY N, DESPRETS L, PIERRE B *et al*. Outcomes after ablation for typical atrial flutter (from the Loire Valley Atrial Fibrillation Project). *Am J Cardiol*, 2014;114:1361-1367.
6. CHAO TF, FAUCHIER L. Stroke prevention in patients with atrial flutter: many questions still unanswered. *Europace*, 2019;21:186-187.
7. CHEN YL, LIN YS, WANG HT *et al*. Clinical outcomes of solitary atrial flutter patients using anticoagulation therapy: a national cohort study. *Europace*, 2019;21:313-321.
8. FAUCHIER L, CLEMENTY N, BISSON A *et al*. Prognosis in patients with atrial fibrillation and a presumed "temporary cause" in a community-based cohort study. *Clin Res Cardiol*, 2017;106:202-210.
9. GUNDLUND A, KÜMLER T, BONDE AN *et al*. Comparative thromboembolic risk in atrial fibrillation with and without a secondary precipitant-Danish nationwide cohort study. *BMJ Open*, 2019;9:e028468.
10. BUTT JH, OLESEN JB, GUNDLUND A *et al*. Long-term Thromboembolic Risk in Patients With Postoperative Atrial Fibrillation After Left-Sided Heart Valve Surgery. *JAMA Cardiol*, 2019;4:1139-1147.
11. BUTT JH, OLESEN JB, HAVERS-BORGERSEN E *et al*. Risk of Thromboembolism Associated With Atrial Fibrillation Following Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:2027-2036.
12. GUNDLUND A, OLESEN JB, BUTT JH *et al*. One-year outcomes in atrial fibrillation presenting during infections: a nationwide registry-based study. *Eur Heart J*, 2020;41:1112-1119.
13. CURTIS AB, KHAN HA. Should All Atrial Fibrillation Be Considered a Life-Long Problem Requiring Prophylaxis Against Thromboembolism? *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:2037-2039.
14. STEFFEL J, VERHAMME P, POTPARA TS *et al*. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2018;39:1330-1393.

L. Fauchier a déclaré être consultant ou orateur pour AstraZeneca, Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Novartis et XO.  
A. Bisson a déclaré les liens d'intérêts suivants : comités scientifiques, conférences, formations avec Bayer, AstraZeneca et Medtronic.

## I Revues générales

# Recherche d'une porte d'entrée bucco-dentaire devant une endocardite infectieuse : jusqu'où faut-il aller ?

**RÉSUMÉ :** La recherche d'une porte d'entrée bucco-dentaire devant une endocardite infectieuse (EI) est d'une grande importance puisqu'il s'agit de la deuxième source infectieuse la plus fréquente documentée pour cette maladie. Cette recherche de foyers infectieux bucco-dentaires et leur éradication doivent être systématiques chez tous les patients à haut risque d'EI.

Le protocole de dépistage est bien défini et associe l'examen clinique par un professionnel de la cavité buccale à une imagerie de première intention, un orthopantomogramme. Cependant, la présence de foyers infectieux asymptomatiques difficiles à discerner sur ce type d'imagerie et susceptibles d'être impliqués dans la pathogénèse d'un épisode d'EI pose la question d'un recours systématique à une imagerie réservée généralement à la deuxième intention, le *Cone beam computed tomography*, en particulier chez les patients à haut risque d'EI.



### P. LESCLOUS

Inserm, UMR 1229, RMeS, Regenerative Medicine and Skeleton, Université de Nantes, UFR Odontologie, CHU de Nantes, Unité fonctionnelle de chirurgie orale, PHU4 OTONN, ONIRIS, NANTES.

L'endocardite infectieuse (EI) est une maladie grave avec une mortalité intra-hospitalière d'environ 20 % et un taux de mortalité à 5 ans d'environ 40 % [1]. Cette maladie est également associée à une forte morbidité résiduelle et à un important coût de traitement. Son incidence annuelle en France est de 3/100 000 et atteint 4 000/100 000 chez les personnes ayant un antécédent d'EI [1]. Le taux de récurrence est estimé à environ 5 % dans l'année qui suit l'épisode initial [2].

Une sous-détection d'une porte d'entrée infectieuse impliquée dans la pathogénèse de l'EI, en particulier bucco-dentaire, pourrait donc être responsable d'une prise en charge inappropriée des patients à haut risque d'EI ou hospitalisés pour un épisode d'EI en ignorant des foyers infectieux bucco-dentaires (FIBD) responsables ou potentiellement responsables de récurrences ou de rechutes d'EI.

### Foyers infectieux bucco-dentaires et endocardite infectieuse

Le lien entre EI et porte d'entrée bucco-dentaire a été évoqué très tôt après la description princeps de l'endocardite "maligne" par William Osler en 1885 [3]. Dès 1909, Horder attire l'attention sur l'importance du "sepsis" oral dans la survenue de l'EI [4]. En 1926, Thayer émet l'hypothèse d'un lien de causalité entre bactériémie post-avulsionnelle dentaire et EI [5]. L'étiologie streptococcique de certaines EI suite à des avulsions dentaires est démontrée dès 1935 [6]. De nos jours, cette étiologie bucco-dentaire est retrouvée dans environ 30 % des cas d'EI dans des populations françaises ; c'est la deuxième porte d'entrée en termes de fréquence après la porte d'entrée cutanée [7, 8].

Les gestes bucco-dentaires les plus bactériémiques sont aujourd'hui de mieux

- Patient avec prothèse valvulaire (mécanique ou bioprothèse) ou matériel étranger pour une chirurgie valvulaire.
- Patient ayant un antécédent d'endocardite infectieuse.
- Patient porteur d'une cardiopathie congénitale cyanogène :
  - non opérée ou dérivation chirurgicale pulmonaire-systémique ;
  - opérée mais présentant un *shunt* résiduel ;
  - opérée avec mise en place d'un matériel prothétique par voie chirurgicale ou transcutanée, sans fuite résiduelle, seulement dans les 6 mois suivant la mise en place ;
  - opérée avec mise en place d'un matériel prothétique par voie chirurgicale ou transcutanée, avec *shunt* résiduel.

**Tableau I :** Patients considérés comme à haut risque d'endocardite infectieuse. D'après [12].

en mieux connus et les avulsions dentaires arrivent au premier rang avec des incidences comprises entre 50 et 100 %, suivies des gestes chirurgicaux parodontaux entre 40 et 90 % et des détartrages/surfaçages dentaires entre 10 et 80 % [9].

Il est à souligner que les gestes d'hygiène dentaire comme le brossage dentaire ou l'utilisation de matériel complémentaire (brossettes ou fil interdentaire) et même des activités physiologiques buccales comme la mastication sont eux aussi à l'origine de bactériémies significatives estimées jusqu'à 60 %, beaucoup plus fréquentes finalement que celles liées à des gestes bucco-dentaires invasifs [10].

Il semblerait que la simple présence de FIBD sans aucun geste thérapeutique bactériémique associé soit suffisante pour engendrer une bactériémie susceptible d'entraîner un épisode d'EI. En effet, plusieurs études documentent la survenue d'EI à microbiologie bucco-dentaire chez des patients n'ayant aucun antécédent de geste invasif bucco-dentaire en lien avec un épisode d'EI actuel mais chez lesquels plusieurs foyers infectieux dentaires ou parodontaux sont retrouvés à l'examen clinique et à l'examen radiologique [8, 11]. Il est à souligner que ces foyers peuvent être asymptomatiques et de découverte totalement fortuite à l'imagerie. D'où la nécessité d'entreprendre un bilan le plus complet possible de ces foyers.

Les patients prédisposés à développer une EI sont désormais bien connus et doivent faire l'objet d'une prise en charge et d'un suivi bucco-dentaire aujourd'hui de mieux en mieux définis (**tableau I**, d'après [12]).

### Prise en charge bucco-dentaire du patient à haut risque d'EI non encore traité (ou mal suivi) sur le plan cardiologique

#### 1. Examen clinique

En première approche, un questionnaire standard peut permettre au médecin cardiologue ou généraliste traitant du patient à haut risque d'EI de déceler la nécessité d'un recours urgent à une évaluation plus spécialisée (**tableau II**, d'après [13]). Il est important de l'utiliser à chaque visite de suivi de manière à intercepter le plus tôt possible une porte d'entrée infectieuse orale.

Une information quant à l'importance de l'hygiène orale dans la survenue de

bactériémies répétées quotidiennes susceptibles d'être à l'origine d'un épisode d'EI et la nécessité d'un suivi bucco-dentaire régulier à vie doit être délivrée dès le diagnostic cardiaque par ces praticiens de première ligne.

Chez les patients à haut risque d'EI ou hospitalisés pour EI, la plupart des agences nationales ou internationales recommandent un examen clinique buccal systématique complet (dentaire, parodontal, muqueux) par un professionnel de la cavité buccale. Cependant, ce temps clinique ne suffit pas.

#### 2. Imagerie

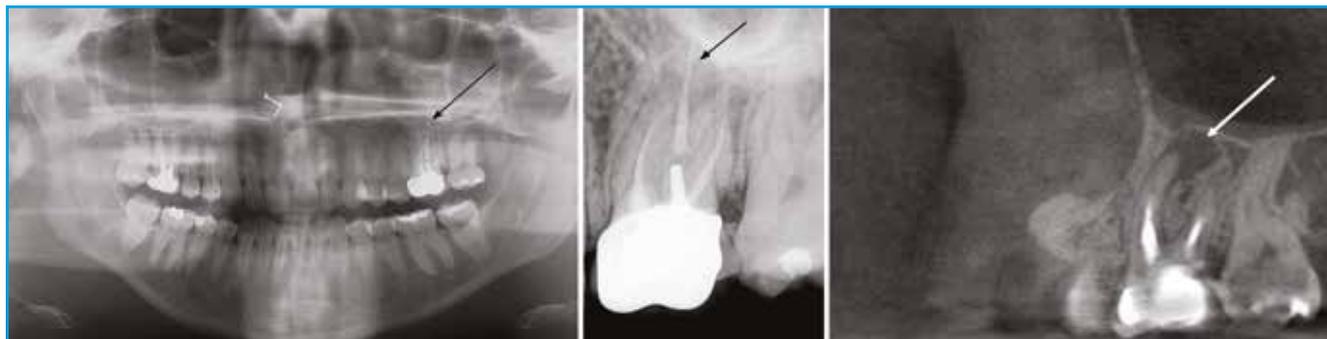
Une imagerie de première intention, un orthopantomogramme (OPT), est le plus souvent préconisée de manière systématique [14]. Le recours à une imagerie intra-buccale, afin de préciser si besoin certaines imprécisions de l'OPT, peut s'avérer très utile. Cependant, ces imageries "conventionnelles" ont de sérieuses limites : imagerie en deux dimensions et fréquents problèmes de lisibilité, entraînant une sous-estimation du nombre de FIBD intra-osseux détectés.

Le *Cone beam computed tomography* (CBCT) est un outil d'imagerie permettant une exploration tridimensionnelle. Il est très utilisé en chirurgie dentaire avec une excellente précision et une faible irradiation. Plusieurs études récentes ont montré que le CBCT présentait une meilleure sensibilité (OPT : 0,56 vs CBCT : 0,95) et une meilleure spécificité (OPT : 0,78 vs CBCT : 0,88) que l'OPT

- Vos dents vous font-elles mal ?
- Vos gencives saignent-elles au brossage ou spontanément ?
- Vos dents bougent-elles ou ont-elles bougé récemment ?
- Avez-vous l'impression d'avoir un mauvais goût en bouche ou une mauvaise haleine ?
- Vous sentez-vous inconfortable avec votre bouche ?
- Avez-vous perdu une ou plusieurs dent(s) récemment ?
- Sentez-vous une tuméfaction dans votre bouche ?
- Avez-vous noté un changement de couleur d'une de vos dents récemment ?
- Une seule réponse positive implique une visite chez un professionnel de la cavité buccale.

**Tableau II :** Questionnaire standard pour un praticien non spécialiste de la cavité buccale. D'après [13].

## Revue générale



**Fig. 1 :** Sur cet orthopantomogramme (à gauche), la première molaire supérieure gauche (26) apparaît traitée sur le plan endodontique et indemne de tout foyer infectieux. Le cliché endobuccal rétroalvéolaire (au milieu) permet de distinguer un foyer infectieux périapical au niveau de cette 26. Sur une coupe sagittale du CBCT (à droite), ce foyer infectieux apparaît clairement appendu à la racine mésio-vestibulaire de cette 26.

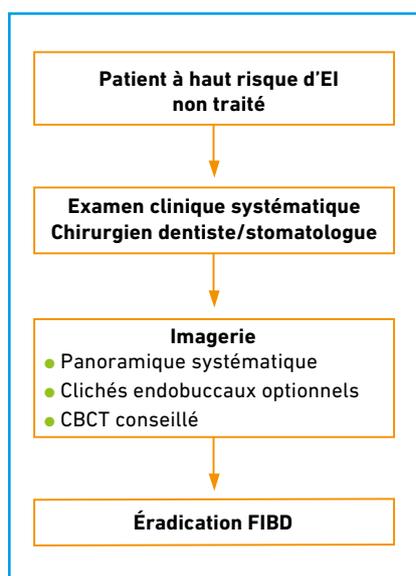


**Fig. 2 :** Sur cet orthopantomogramme (à gauche), la canine supérieure droite (13) apparaît saine. Cette impression est confirmée par un cliché endobuccal rétroalvéolaire (au milieu). En revanche, sur une coupe axiale du CBCT, un kyste péri-radicaire est clairement distingué du côté palatin de cette canine.

dans la détection des FIBD en population générale [15]. Ainsi, des foyers non visibles sur une imagerie standard le deviennent sur un CBCT (fig. 1 et 2). De sorte que de plus en plus d'auteurs conseillent un CBCT systématique pour optimiser le dépistage des FIBD et la prise en charge du patient à haut risque d'EI, en particulier lors d'une hospitalisation pour EI [13].

### 3. Conduite à tenir (fig. 3)

Les études populationnelles de patients à haut risque d'EI soulignent toutes l'importance d'un examen systématique de la cavité orale dans le dépistage et l'éradication de FIBD susceptibles d'entraîner un nouvel épisode d'EI ou d'en majorer le risque [8]. Pour certains, l'éradication de ces foyers infectieux asymptomatiques pourrait participer à une réduction du taux de récurrence de cette pathologie [8, 13]. Cependant, il



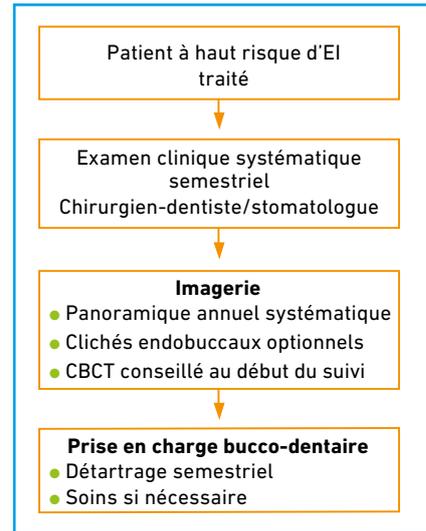
**Fig. 3 :** Organigramme de recherche des foyers infectieux bucco-dentaires chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse avant traitement cardiologique. EI : endocardite infectieuse; CBCT : Cone beam computed tomography; FIBD : foyers infectieux bucco-dentaires.

est important de souligner qu'à l'heure actuelle aucune donnée ne vient étayer l'imputabilité de ce type de foyers infectieux dans la récurrence ou la rechute d'une EI.

Les recommandations françaises de la Société française de chirurgie orale (SFCO) stipulent clairement que tout foyer infectieux bucco-dentaire chez le patient à haut risque d'EI doit être éradiqué sous antibioprophylaxie [14] (tableau III). L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a clairement listé et défini les gestes bucco-dentaires à effectuer en fonction du type de foyers infectieux rencontrés en bouche. Si les traitements radicaux avec avulsions dentaires sont fréquemment recommandés, certains foyers, en particulier parodontaux, peuvent être redevables de traitements conservateurs comme le détartrage/surfaçage [12]. Ce type de

## POINTS FORTS

- Chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse, la recherche et l'éradication de foyers infectieux bucco-dentaires doit être systématique.
- Un bilan comportant un examen clinique et une imagerie pertinente est recommandé.
- Le suivi bucco-dentaire des patients à haut risque d'endocardite infectieuse doit être semestriel, à vie.
- Le cardiologue est en première ligne pour instaurer le dépistage et s'assurer du suivi bucco-dentaire systématique et régulier.



**Fig. 4 :** Organigramme de suivi bucco-dentaire des patients à haut risque d'endocardite infectieuse après traitement cardiologique. EI: endocardite infectieuse; CBCT: *Cone beam computed tomography*; FIBD: foyers infectieux bucco-dentaires.

Situation	Antibiotique	Adulte	Enfant
		Posologies établies pour un sujet à fonction rénale normale	Posologies établies pour un sujet à fonction rénale normale sans dépasser la dose adulte
Sans allergie aux pénicillines	Amoxicilline	2 g v.o. ou i.v.	50 mg/kg v.o. ou i.v.
En cas d'allergie aux pénicillines	Clindamycine	600 mg v.o. ou i.v.	20 mg/kg v.o. ou i.v.

**Prise unique dans l'heure qui précède le geste bactériémique**  
v.o. : voie orale ; i.v. : voie intraveineuse lorsque la voie orale n'est pas possible.  
Si des soins apparaissent nécessaires.

**Tableau III :** Schémas d'administration préconisés pour l'antibiothérapie prophylactique. D'après [12].

traitement peut être entrepris jusqu'à 48 heures avant une chirurgie cardiaque après une décontamination orale avec de la chlorhexidine à 0,12 % ou 0,2 % [13, 14].

### Suivi bucco-dentaire du patient à haut risque d'EI traité et bien suivi sur le plan cardiologique (fig. 4)

#### 1. Suivi clinique

Toutes les recommandations de bonne pratique insistent sur l'importance de l'hygiène orale dans la prévention de l'EI chez les patients à haut risque [12, 14]. Et c'est pour cette raison qu'un suivi bucco-dentaire au moins semestriel est recommandé dans cette population.

Certains auteurs corrélient même le degré d'hygiène orale au surrisque potentiel d'EI [16]. Il est aussi établi que l'hygiène orale est moins suivie chez les patients hospitalisés pour EI que dans une population contrôlée [11].

Un enseignement à une hygiène orale appropriée et efficace doit donc être réalisé par un professionnel de la cavité buccale en début de suivi. Aujourd'hui, il est admis qu'un brossage biquotidien de 2 minutes est le plus efficace et que le brossage électrique est généralement plus efficace qu'un brossage manuel mal réalisé [17]. De plus, des moyens complémentaires, comme des brossettes interdentaires, peuvent être utiles en fonction de l'anatomie dentaire et parodontale du patient. S'il est clairement démontré que les

gestes d'hygiène bucco-dentaire sont bactériémiques dans un premier temps, il est aussi démontré que sur un plus long terme ce risque bactériémique diminue significativement [18, 19].

Un détartrage semestriel est aussi recommandé. Cet acte bactériémique doit être réalisé sous antibioprophylaxie. En cas de traitement anticoagulant, celui-ci ne doit être interrompu que dans des circonstances exceptionnelles, INR  $\geq 4$  pour les patients sous antivitamines K ou risque thrombotique élevé chez les patients sous anticoagulants oraux directs [20].

#### 2. Imagerie

Une fois l'éradication complète des FIBD effectuée, un CBCT de début de suivi est conseillé par certains auteurs pour établir une imagerie de référence, puis un OPT annuel est recommandé [13].

#### Conclusion

La recherche et l'éradication de FIBD doivent être systématisés chez les

## Revue générale

patients à haut risque d'EI même si l'effet sur l'incidence de cette maladie reste difficile à prouver sur un plan statistique. Associée à un examen clinique complet, l'imagerie la plus performante et la plus pertinente pour ce faire, le CBCT, devrait logiquement supplanter rapidement les techniques d'imagerie plus conventionnelles encore recommandées en première intention aujourd'hui. Le cardiologue est non seulement l'initiateur de cette démarche mais il a aussi un rôle privilégié dans l'incitation à un suivi bucco-dentaire régulier à vie pour le patient à haut risque d'EI.

### BIBLIOGRAPHIE

1. DUVAL X, DELAHAYE F, ALLA F *et al.* Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:1968-1976.
2. ALAGNA L, PARK LB, NICHOLSON BP *et al.* Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on an international collaboration on endocarditis: prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*, 2014;20:566-575.
3. OSLER W. The Gulstonian lectures on malignant endocarditis. *Br Med J*, 1885; 1:467-470;522-526;577-579.
4. HORDER TJ. Infective endocarditis with an analysis of 150 cases with special reference to the chronic form of the disease. *Q J Med*, 1909;2:289-324.
5. THAYERS WS. Studies on bacterial (infective) endocarditis. 1926; John Hopkins Hosp. Rep. 22:1-8.
6. O'KELL C C, ELLIOT SD. Bacteriæmia and oral sepsis with special reference to the ætiology of subacute bacterial endocarditis. *Lancet*, 1935;2:869-872.
7. SELTON-SUTY C, CÉLARD M, LE MOING M *et al.* Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: A 1 year population-based survey. *Clin Inf Dis*, 2012;54:1230-1239.
8. DELAHAYE F, M'HAMMEDI A, GUERPILLON B *et al.* Systematic search for present and potential portal of entry for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2016; 67:151-158.
9. SEYMOUR RA, PRESHAW PM, THOMASON JM *et al.* Cardiovascular diseases and periodontology. *J Clin Periodontol*, 2003; 30:279-292.
10. ROBERTS GJ. Dentists are innocents! Everyday bacteremia is the real culprit. *Pediatr Cardiol*, 1999;20:317-25.
11. DUVAL X, MILLOT S, CHIROUZE C *et al.* Oral streptococcal endocarditis, oral hygiene habits and recent dental procedures: a case-control study. *Clin Infect Dis*, 2017;64:1678-1685.
12. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Prescriptions des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. 2011; <https://ansm.sante.fr>
13. MILLOT S, LESCLOUS P, COLOMBIER ML *et al.* Position paper for the evaluation and management of oral status in patients with valvular disease. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017;110:482-494.
14. Société Française de Chirurgie Orale: Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. Recommandations. 2012; <https://societechirurgicale.com>
15. DUTRA KL, HAAS L, PORPORATTI AL *et al.* Diagnostic accuracy of cone-beam computer tomography and conventional radiography on apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Endod*, 2016;42:356-364.
16. LOCKHART PB, BRENNAN MT, THORNHILL M *et al.* Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc*, 2009;140:1238-1244.
17. GRENDER J, ADAM R, ZOU Y. The effect of oscillating-rotating electric toothbrushes on plaque and gingival health: a meta-analysis. *Am J Dent*, 2020;33:3-11.
18. FORNER L, LARSEN T, KILLAN M, HOLMSTRUP P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*, 2006;33:401-407.
19. ZHANG W, DALY CG, MITCHELL D *et al.* Incidence and magnitude of bacteremia caused by flossing and by scaling and root planning. *J Clin Periodontol*, 2013;40:41-52.
20. Société Française de Chirurgie Orale: Gestion péri-opératoire des patients traités par anti-thrombotique en chirurgie orale. Recommandations. 2015; <https://societechirurgicale.com>

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

# réalités

CARDIOLOGIQUES

oui, je m'abonne à *Réalités Cardologiques*

Médecin:  1 an: 60 €  2 ans: 95 €

Étudiant/Interne:  1 an: 50 €  2 ans: 70 €  
(joindre un justificatif)

Étranger:  1 an: 80 €  2 ans: 120 €  
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à: Performances Médicales  
91, avenue de la République – 75011 Paris  
Déductible des frais professionnels



## Bulletin d'abonnement

Nom: .....

Prénom: .....

Adresse: .....

Ville/Code postal: .....

E-mail: .....

### ■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

Par carte bancaire n°   
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration:  Cryptogramme:

Signature:

## Revue générale

# Reste-t-il une place pour l'aspirine en prévention primaire chez le patient diabétique ?

**RÉSUMÉ :** Le recours systématique à l'aspirine en prévention primaire chez le patient diabétique n'est pas recommandé car son bénéfice sur le risque d'événements ischémiques neuro-cardiovasculaires (réduction relative de 20 %) est largement contrebalancé par un risque relatif d'hémorragies graves d'environ 30 %.

Les recommandations européennes et américaines ont récemment convergé pour envisager l'aspirine dans des sous-groupes sélectionnés de diabétiques à haut ou très haut risque cardiovasculaire, en l'absence de risque hémorragique. L'identification de ces sous-groupes n'est pas optimale avec l'utilisation des scores de risque actuellement disponibles (type Framingham ou SCORE de l'ESC). L'utilisation du score calcique coronaire paraît prometteuse pour identifier les diabétiques pouvant bénéficier de l'aspirine en prévention primaire, mais doit être validée dans de grandes études observationnelles ou par des essais randomisés dédiés.



**J.-L. GEORGES**  
Service de Cardiologie, Centre  
Hospitalier de Versailles, LE CHESNAY.

L'intérêt de l'aspirine en prévention primaire des maladies cardiovasculaires (CV) liées à l'athérosclérose dans la population générale a longtemps été débattu, mais le consensus s'est fait contre son utilisation systématique. Chez les patients diabétiques, la question reste d'actualité. Les recommandations évoluent et de nouveaux outils de stratification pronostique pourraient rebattre une nouvelle fois les cartes.

### Des recommandations longtemps différentes aux États-Unis et en Europe

L'aspirine en prévention primaire chez le diabétique est une thématique pour laquelle les recommandations américaines et européennes ont longtemps divergé. Depuis 2016 (et jusqu'en 2020),

les recommandations de la Société européenne de cardiologie et de la Société européenne de prévention et réadaptation cardiaque [1] étaient sans ambiguïté : elles ne reconnaissaient aucune indication à l'aspirine chez les diabétiques en l'absence de maladie CV documentée (recommandation de classe III, *tableau I*).

Les recommandations américaines de la même époque [2], produites conjointement par l'American Heart Association (AHA) et l'American Diabetes Association, se basaient essentiellement sur le risque de décès CV à 5 ou 10 ans, selon le score de Framingham. L'aspirine pouvait être proposée aux patients sans antécédents hémorragiques à risque CV élevé ou très élevé. Cette recommandation de classe IIa incluait les diabétiques dont le risque de maladie CV liée à l'athérosclérose était supérieur à 5 % à 10 ans.

# Revue générale

## Les trois grands essais randomisés de 2018

Les choses ont changé à partir de 2018, avec la publication rapprochée de trois grands essais randomisés (près de 50 000 sujets au total) qui ont montré un rapport bénéfice/risque peu ou pas favorable de l'aspirine à 100 mg/j comparative-ment à un placebo en prévention primaire.

>>> Le premier de ces essais (ARRIVE) [3] a inclus 12 546 hommes de plus de 55 ans ou femmes de plus de 60 ans, ayant deux facteurs de risque ou plus (mais pas de diabète, qui était un critère d'exclusion!) et jugés à risque CV intermédiaire, entre 10 et 20 % à 10 ans. Cette étude n'a pas montré de différence pour les événements ischémiques majeurs, et un taux de saignement gastro-intestinal deux fois supérieur dans le groupe aspirine (1,0 % vs 0,5 %).

>>> Le deuxième essai (ASPREE) [4] a inclus 19 114 personnes âgées de plus de 70 ans, dont 10 % de diabétiques. Au

terme du suivi de 4,5 ans, aucune différence sur les événements ischémiques n'a été mise en évidence.

>>> Le troisième essai (ASCEND, 15 480 patients) [5] nous intéresse beaucoup plus ici car il n'a inclus que des patients diabétiques de plus de 40 ans suivis plus de 7 ans. Cette fois, l'aspirine a significativement réduit le critère primaire (composite de décès, infarctus du myocarde, accidents vasculaires ischémiques constitués ou transitoires), de 20 % en valeur relative (réduction du risque relatif) et de 1,1 % en valeur absolue (risque absolu de 8,5 % sous aspirine vs 9,6 % sous placebo). Mais au prix d'une augmentation significative des hémorragies majeures de 30 % en relatif, et de 0,9 % en absolu (4,1 % sous aspirine vs 3,2 % sous placebo). Malgré la taille de l'effectif, la robustesse du résultat de l'aspirine sur les événements ischémiques avait été contestée, car si on excluait les accidents ischémiques transitoires (AIT) la différence entre les

groupes aspirine et placebo pour le critère principal n'était plus significative. Et les AIT avaient été ajoutés au critère principal en cours d'étude pour en augmenter la puissance... De plus, aucune diminution de la mortalité totale n'avait été observée.

Deux autres études randomisées ouvertes conduites à la même époque ont concerné l'aspirine chez le diabétique :  
 – l'étude JPAD trial (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes*) publiée en 2017 [6] n'a pas montré, chez 5 200 patients japonais diabétiques de type 2 suivis plus de 10 ans, de différence entre aspirine et placebo pour un critère ischémique large combinant décès, infarctus, AVC mais aussi artériopathie périphérique (risque relatif [RR]: 1,14; IC 95 % : 0,91-1,42);  
 – l'étude ACCEPT-D (*Aspirin and simvastatin combination for cardiovascular event prevention trial in diabetes*) est de design un peu différent puisqu'elle compare l'association simvastatine et aspirine à la simvastatine seule chez 5 170 diabé-

Management of diabetes		Class	Level	
Recommandations de l'ESC/EACRP 2016 [1]	Antiplatelet therapy (e. g. with aspirin) is not recommended for people with DM who do not have CVD.	III	A	
	European Heart Journal, 2016;37:2315-2381- doi: 10.1093/eurheartj/ehw106			
Recommandations de l'ESC/EASD 2019 [9]	Recommendations for the use of antiplatelet therapy in primary prevention in patients with diabetes			
	Recommendations			
	In patients with DM at high/very high risk, aspirin (75-100 mg/day) may be considered in primary prevention in the absence of clear contraindications	IIb	A	
In patients with DM at moderate CV risk, aspirin for primary prevention is not recommended	III	B		
Recommandations de l'AHA/ADA 2015, US preventive task force 2016, puis actualisation ACC/AHA 2019 [2, 8]		AHA/American Diabetes Association 2015	US Preventive Services Task Force 2016 update	ACC/AHA 2019 update
	Low-dose aspirin	75-162 mg	≤ 100 mg	75-100 mg
	Age	N/A	50-59 years	40-70 years
	Risk population	Reasonable to use if: <ul style="list-style-type: none"> <li>● 10-year CVD risk ≥ 10%</li> <li>● Without bleeding risk</li> <li>● Diabetes with intermediate risk (10 year CVD risk 5% to 10%)</li> </ul>	Initiate if: <ul style="list-style-type: none"> <li>● 10-year CVD risk 10%</li> <li>● Without bleeding risk and life expectancy of at least 10 years</li> </ul>	● Might be considered in select adults* at higher ASCVD risk
	Recommendation	Class IIa Level of evidence B	Level of evidence B	Class IIb Level of evidence A
Sources: Arnett DK, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.009. Fox CS, et al. Circulation, 2015; doi: 10.1161/cir.000000000000230. Guirguis-Blake JM, et al. Ann Intern Med, 2016; doi: 10.7323/M15-2113. * Those with risk-enhancing factors, inability to control other ASCVD risk factors and/or elevation in coronary artery calcium score.				

Tableau 1 : Aspirine en prévention primaire chez les diabétiques. Évolution 2015-2020 des recommandations européennes et américaines.

tiques de type 1 ou 2 de plus 50 ans. Ses résultats n’ont pas encore été publiés, plus de 13 ans après son annonce [7].

### L'évolution convergente des recommandations américaines et européennes

Les résultats assez concordants des essais randomisés ont contribué à modifier les recommandations de l’AHA, dont l’actualisation en 2019 [8] s’est rapprochée des recommandations européennes en diminuant le niveau de recommandation de l’aspirine en prévention primaire pour les patients à haut risque (IIb) et en supprimant la mention spécifique des patients diabétiques (tableau I).

En parallèle, les recommandations conjointes des sociétés européennes de

cardiologie et de diabétologie (ESC/EASD) de 2019 [9] ont refait une petite place à l’aspirine en prévention primaire chez le diabétique à haut risque ou à très haut risque (recommandation de classe IIb) (tableau I), sous réserve d’un protecteur gastrique. La seule référence qui vient à l’appui de ce changement de recommandation est l’étude ASCEND [5], que nous avons présentée plus haut. Cependant, les résultats de l’analyse stratifiée sur le niveau de risque *a priori* (predicted risk) dans ASCEND sont loin d’être évidents (fig. 1). La population étudiée a été séparée en trois groupes de risque croissant (< 5 %, 5 % à < 10 %, et ≥ 10 % d’événements vasculaires attendus à 5 ans).

Le bénéfice de l’aspirine sur la réduction des événements ischémiques a certes été deux fois plus important sous aspi-

rine dans le groupe à risque modéré (5 à < 10 %) que dans le groupe à bas risque (< 5 %), mais il était de même amplitude dans les groupes à haut et bas risque ! Ce n’est qu’en incluant les revascularisations dans le critère de jugement qu’une efficacité supérieure de l’aspirine a été démontrée de façon homogène pour les groupes à risque modéré et haut (le choix de ce critère secondaire était préséptifié). De plus, le risque d’hémorragies majeures sous aspirine a lui aussi été plus important dans les groupes à risque modéré et haut comparativement au groupe à bas risque, ce qui réduit le rapport bénéfice/risque ou le “bénéfice net” chez les diabétiques à haut risque.

Dernier élément un peu troublant : les auteurs de l’étude définissent leurs groupes comme à risque “bas”, “modéré” et “élevé”, alors qu’à partir

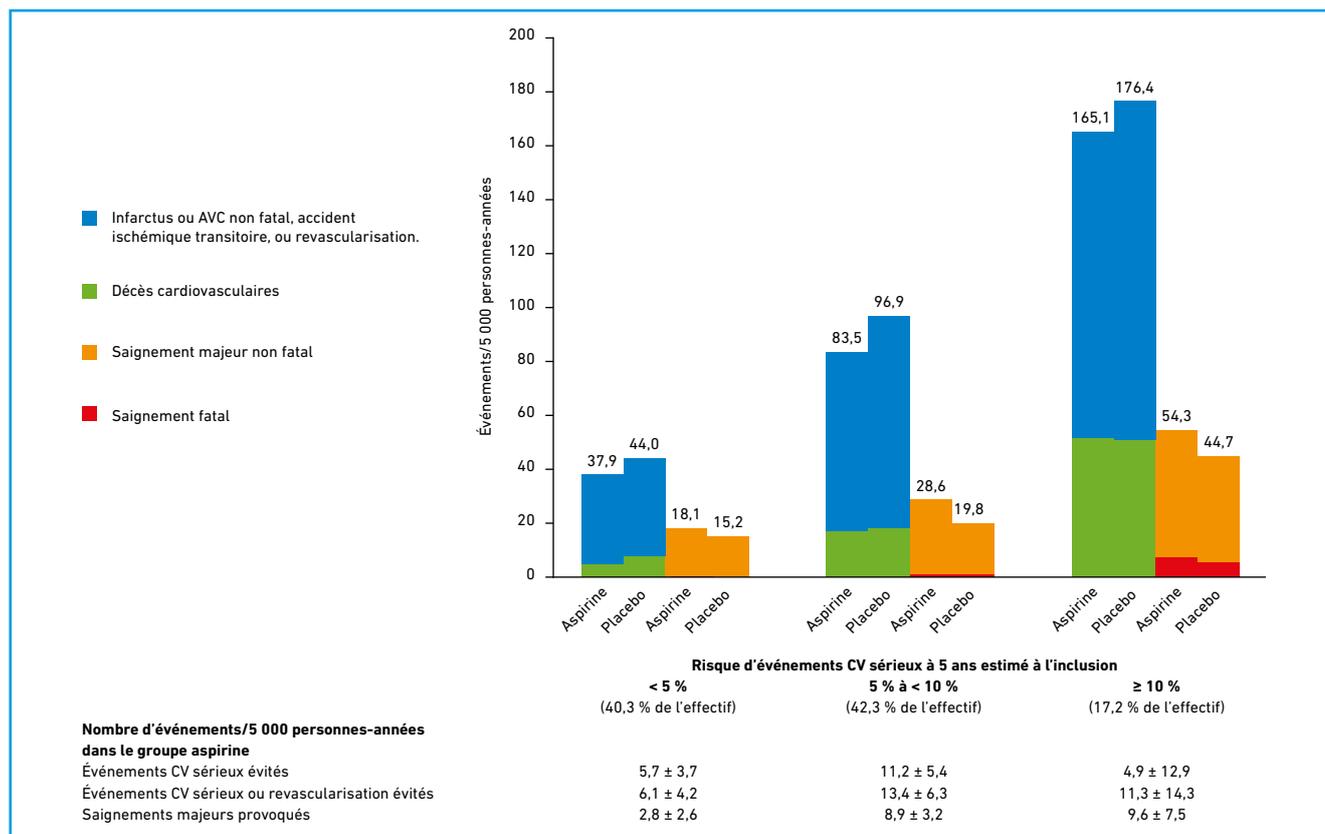


Fig. 1 : Effet absolu de l’aspirine (colonnes de gauche) versus placebo (colonnes de droite) sur les événements cardiovasculaires majeurs et les saignements majeurs dans l’étude ASCEND, en fonction de trois groupes de risque cardiovasculaire estimé à 5 ans à l’inclusion (risque faible < 5 %, risque modéré 5 à < 10 %, risque élevé ≥ 10 %). Nombre d’événements pour 5 000 personnes-années, le symbole ± indique la moyenne, ± l’écart type. D’après [5].

## I Revues générales

### POINTS FORTS

- Dans la population générale, il est démontré qu'il n'y a pas de bénéfice de l'aspirine en prévention primaire des maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose.
- Chez les patients diabétiques, l'aspirine réduit significativement de 20 % les événements ischémiques au prix d'un excès d'hémorragies graves de 30 %.
- La prescription systématique d'aspirine n'est donc pas recommandée chez tous les diabétiques.
- L'aspirine peut être envisagée dans des sous-groupes de patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire, estimé par les scores de risque (Framingham ou RISK de l'ESC).
- Le score coronaire calcique pourrait guider la prescription d'aspirine et de statines chez le diabétique asymptomatique, mais cette stratégie n'est pas encore validée.

des données de la même publication, les auteurs des recommandations utilisent les termes de "risque élevé ou très élevé" pour envisager l'aspirine en prévention primaire chez le diabétique. Ce glissement de vocabulaire interroge... Mais, dans tous les cas, les données d'ASCEND ne montrent pas de lien proportionnel évident entre le niveau du risque basal des patients diabétiques et le rapport bénéfice/risque de l'aspirine en prévention primaire.

#### Peut-on identifier un sous-groupe de patients diabétiques à très haut risque pouvant bénéficier de l'aspirine en prévention primaire ?

À la lumière des résultats des grands essais randomisés et d'une méta-analyse portant sur plus de 900 000 personnes (non limitée aux sujets diabétiques) [10], on sait maintenant que l'aspirine à 100 mg par jour réduit de 20 % le risque d'événements ischémiques majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire ischémique, décès cardiovasculaire) au prix d'un surcroît d'hémorragies d'environ 40 %. Cette balance bénéfice/risque ne

justifie par une prévention systématique par aspirine dans la population générale, dans les groupes à risque CV intermédiaire, et même chez tous les patients diabétiques qui sont pourtant globalement à risque CV intermédiaire ou élevé. Seul un sous-groupe de patients diabétiques à haut risque pourrait bénéficier de l'aspirine en prévention primaire.

Malheureusement, les analyses *post-hoc* de différents sous-groupes n'ont pas permis d'identifier des sous-populations de diabétiques à haut ou très haut risque pour lesquels la balance pencherait fortement en faveur de l'aspirine. Dans l'étude ASCEND, on l'a vu, les résultats en fonction du niveau de risque *a priori* ne sont pas probants [5]. L'analyse de méta-régression qui a accompagné la méta-analyse de Nudy *et al.* [10] n'a pas permis non plus de mettre en évidence une variation du rapport bénéfice/risque de l'aspirine en fonction du niveau de risque initial des patients.

Une étude observationnelle anglaise réalisée chez 12 534 patients de plus de 55 ans diabétiques et insuffisants cardiaques mais sans antécédent d'infarctus, de coronaropathie ou d'artériopathie

périphérique, a montré que l'aspirine à 75 mg était associée à une réduction modérée mais significative d'un critère composite décès et première hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 5 ans [11]. Après ajustement sur un score de propension, le taux d'événements était de 73 pour 1 000 patients-années avec l'aspirine *versus* 86 pour 1 000 patients-années sans aspirine (RR: 0,86; IC 95 % : 0,82-0,91;  $p < 0,001$ ). Les auteurs concluaient qu'il était "raisonnable de proposer l'aspirine chez les diabétiques insuffisants cardiaques sans antécédent d'infarctus et en l'absence de contre-indication", mais peut-on encore parler de prévention primaire dans cette situation très particulière ?

#### Valeur du score calcique coronaire pour instituer l'aspirine en prévention primaire ?

Le score calcique coronaire est un excellent marqueur non invasif du pronostic cardiovasculaire, indépendant des autres facteurs de risque classiques. L'excellente mise au point de M. Sirol dans un précédent numéro de *Réalités Cardiologiques* sur la thématique "cœur, vaisseaux et diabète" rappelle le mode de calcul du score calcique coronaire et sa valeur pronostique dans les différentes populations à risque intermédiaire [12]. Il est rappelé que, chez le patient diabétique asymptomatique, un score calcique nul est de bon pronostic, mais que l'incrément de chaque catégorie de score calcique (1-99, 100-399, et  $\geq 400$ ) est associé à un risque relatif de mortalité de 25 à 33 % par rapport à la catégorie inférieure.

Le score calcique coronaire a été intégré dans les recommandations de l'ESC/EASD [9] pour estimer le risque cardiovasculaire chez le patient diabétique (recommandation de classe IIb, "le score calcique peut être considéré comme modificateur du risque cardiovasculaire"). Toute la question est de savoir s'il

est légitime d'instaurer un traitement préventif de la maladie CV, par statine et/ou aspirine, chez les patients diabétiques qui ont un score calcique  $\geq 400$ , témoignant d'une charge athéromateuse calcifiée importante, voire chez ceux dont le score est compris entre 100 et 399 et donc avec une charge considérée comme modérée.

Plusieurs études issues de registres en population générale, non limitées aux diabétiques, laissent penser que le score calcique pourrait servir à identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement en prévention primaire. Mais une des dernières, issue de la Dallas Heart Study [9], montre que le score calcique est également associé au risque hémorragique ! Un peu comme ce qu'on observe avec les scores CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et HAS-BLED, qui augmentent parallèlement, certains facteurs prédisposant à la fois aux thromboses et aux hémorragies... L'étude de la Dallas Heart Study [13] indique que, chez des sujets à faible risque hémorragique et dont le score calcique est  $\geq 100$ , le bénéfice de l'aspirine excède ses risques uniquement pour les personnes dont le risque de maladie CV à 10 ans est élevé (entre 5 et 20 %), mais pas pour celles qui ont un risque faible (< 5 %). Chez les sujets à haut risque hémorragique et avec score calcique  $\geq 100$ , il n'y a aucun bénéfice de l'aspirine.

Outre la difficulté liée au risque de saignement, il faut aussi rappeler que le score calcique ne doit pas s'interpréter de façon absolue mais en fonction de l'âge des patients [12]. Les futures études devront en outre préciser si l'aspirine a un effet bénéfique chez les patients à haut risque, diabétiques ou non, déjà traités par statines en prévention primaire. Bien que le score calcique paraisse un outil prometteur pour identifier des diabétiques à très haut risque CV et guider le traitement préventif par aspirine et/ou statine, il n'est donc pas encore possible de l'utiliser, et il faudra attendre de nouvelles données observationnelles ou issues d'essais randomisés.

## ■ Conclusion

Le recours systématique à l'aspirine en prévention primaire chez le patient diabétique n'est pas recommandé, car son bénéfice sur le risque d'événements ischémiques neuro-cardiovasculaires (réduction relative de 20 %) est largement contrebalancé par un risque relatif d'hémorragies graves d'environ 30 %. Il est vraisemblable que des sous-groupes sélectionnés de diabétiques à très haut risque cardiovasculaire puissent, en l'absence de risque hémorragique élevé, bénéficier de l'aspirine en prévention primaire. L'identification de ces sous-groupes n'est pas optimale avec l'utilisation des scores de risque actuellement disponibles (type Framingham ou SCORE de l'ESC). L'utilisation du score calcique coronaire paraît prometteuse, mais elle doit être validée dans de grandes études observationnelles et par des essais randomisés dédiés.

## BIBLIOGRAPHIE

- PIEPOLE MF, HOES AW, AGEWALL S *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016;37:2315-2381.
- FOX CS, GOLDEN SH, ANDERSON C *et al.* Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*, 2015;132:691-718.
- GAZIANO JM, BROTONS C, COPPOLECCHIA R *et al.* Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2018;392:1036-1046.
- McNEIL JJ, WOLFE R, WOODS RL *et al.* Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*, 2018;379:1509-1518.
- ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Maffham M, Wallendszus K *et al.* Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 2018;379:1529-1539.
- SAITO Y, OKADA S, OGAWA H *et al.* Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation*, 2017;135:659-670.
- DE BERARDIS G, SACCO M, EVANGELISTA V *et al.* Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials*, 2007;8:21.
- ARNETT DK, BLUMENTHAL RS, ALBERT MA *et al.* 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2019;74:1376-1414.
- COSENTINO F, GRANT PJ, ABOYANS V *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2020;41:255-323.
- NUDY M, COOPER J, GHAHRAMANI M *et al.* Aspirin for Primary Atherosclerotic Cardiovascular Disease Prevention as Baseline Risk Increases: A Meta-Regression Analysis. *Am J Med*, 2020;133:1056-1064.
- ABI KHALIL C, OMAR OM, AL SUWAIDI J *et al.* Aspirin Use and Cardiovascular Outcome in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*, 2018;7:e010033.
- SIROL M. Apport respectif du score de calcifications coronaires et du coronscan chez le patient diabétiques asymptomatique. *Réalités Cardiologiques*, 2021;359:22-29.
- AJUFO E, AYERS CR, VIGEN R *et al.* Value of Coronary Artery Calcium Scanning in Association With the Net Benefit of Aspirin in Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*, 2021;6:179-187.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: financements (conférences) de AstraZeneca France, Sanofi-Aventis, Amgen et Merck Sharp and Dohme.

## I Revues générales

# Le sevrage tabagique est-il plus difficile chez la femme ?

**RÉSUMÉ:** Le tabagisme est un facteur de risque majeur qui est loin d'épargner les femmes, avec même un surrisque par rapport aux hommes de développer les maladies liées au tabac. Plusieurs études ont suggéré que les femmes avaient plus de difficultés à arrêter de fumer que les hommes. Les raisons n'en sont pas totalement élucidées, mais peuvent être évoqués des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux, ainsi qu'une moindre accessibilité aux conseils et aux traitements. Aussi, il convient de mettre en place un accompagnement spécifique, avec une attention particulière à la prise de poids et aux facteurs psychosociaux, et d'utiliser largement les aides médicamenteuses à l'arrêt. La politique de dénormalisation du tabac doit également contrer les offensives persistantes de l'industrie du tabac pour maintenir les femmes dans le tabagisme.



### D. THOMAS

Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, PARIS.  
Vice-président de l'Alliance Contre le Tabac (ACT) et du CNCT ;  
porte-parole de la Société Francophone de Tabacologie.

### Le tabagisme féminin : une épidémiologie spécifique à la France

Suite à une très forte augmentation du nombre de femmes fumeuses à partir des années 1970 (+ 75 % entre 1980 et 2012), la France était devenu le pays européen ayant la plus forte prévalence de femmes fumeuses [1]. Malgré une baisse de plus de 5 points entre 2016 et 2019, la prévalence des femmes fumant au quotidien reste de 20,7 % [2]. À noter cependant que cette évolution récente favorable est liée uniquement à la baisse de prévalence chez les femmes les plus jeunes, le pourcentage de fumeuses chez les plus de 55 ans, qui ont commencé à fumer il y a 40 ans, ayant continué à augmenter (**fig. 1**). L'enquête ESCAPAD 2017, réalisée chez les jeunes de 17 ans, a également montré une baisse de la prévalence du tabagisme chez les adolescents, avec entre 2014 et 2017 une baisse de 9 points de l'expérimentation du tabac (59 % vs 68,4 %), et une baisse de 7 points de la prévalence de tabagisme quotidien (25,1 % vs 32,4 %), avec une baisse plus marquée chez les filles [3].

### Des conséquences sanitaires majeures pour les femmes

Si, chez les hommes, la mortalité et la morbidité liées au tabac ont sensiblement régressé ces dernières années, à l'opposé, celles des femmes ont considérablement augmenté. En effet, malgré une évolution favorable de la prévalence du tabagisme chez les plus jeunes, le nombre encore relativement important de fumeuses toutes générations confondues continue d'impacter fortement la mortalité et la morbidité. Entre 2000 et 2015, le nombre de décès annuels attribuables au tabac a doublé chez les femmes, passant d'environ 8 000 (3,1 % de tous les décès chez la femme) à plus de 17 000 (6,3 % de tous les décès) [4]. Cette évolution est encore plus marquée pour les femmes de moins de 65 ans pour lesquelles le pourcentage de décès attribuables au tabagisme est passé de 7,8 % à 17,3 % entre 2000 et 2014 [5].

De 2005 à 2014, les hospitalisations pour infarctus du myocarde ont augmenté de 5 % par an chez les femmes de 45 à 54 ans [5]. Dans l'étude prospective fran-

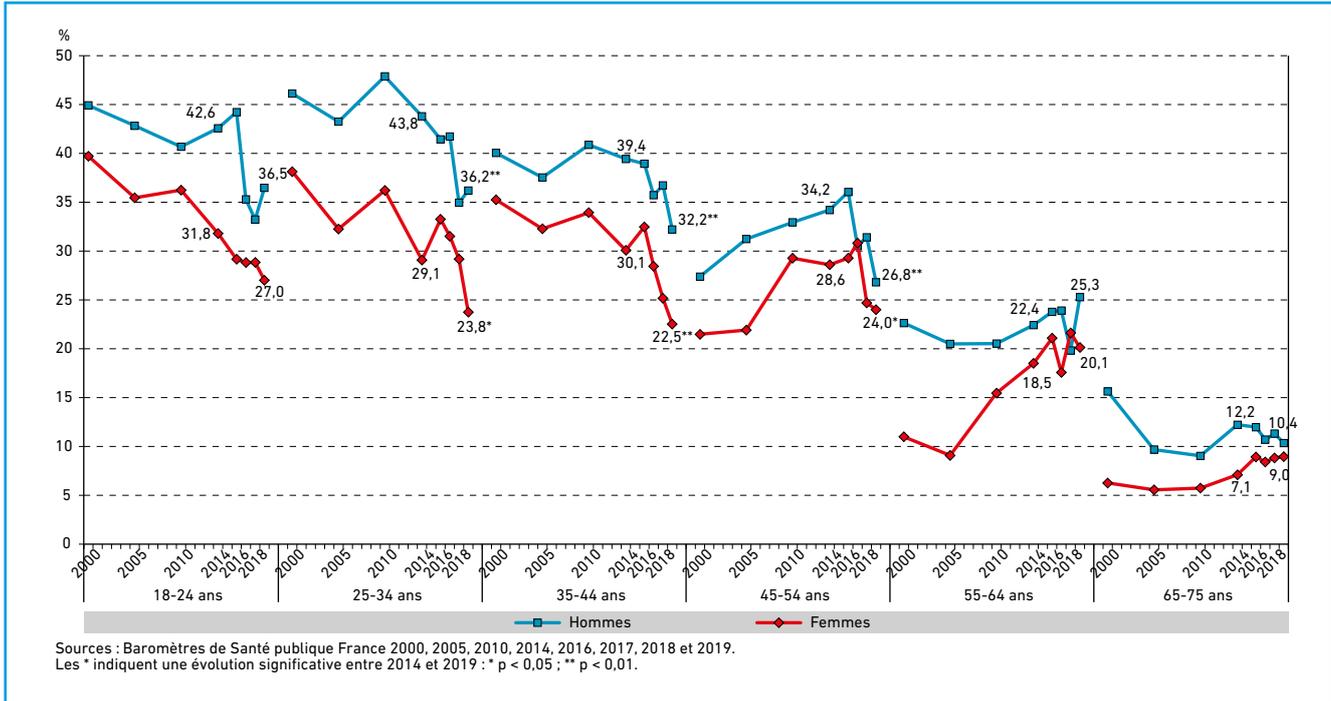


Fig. 1 : Prévalence du tabagisme quotidien selon l'âge et le sexe en France. Évolution 2014-2019 [2].

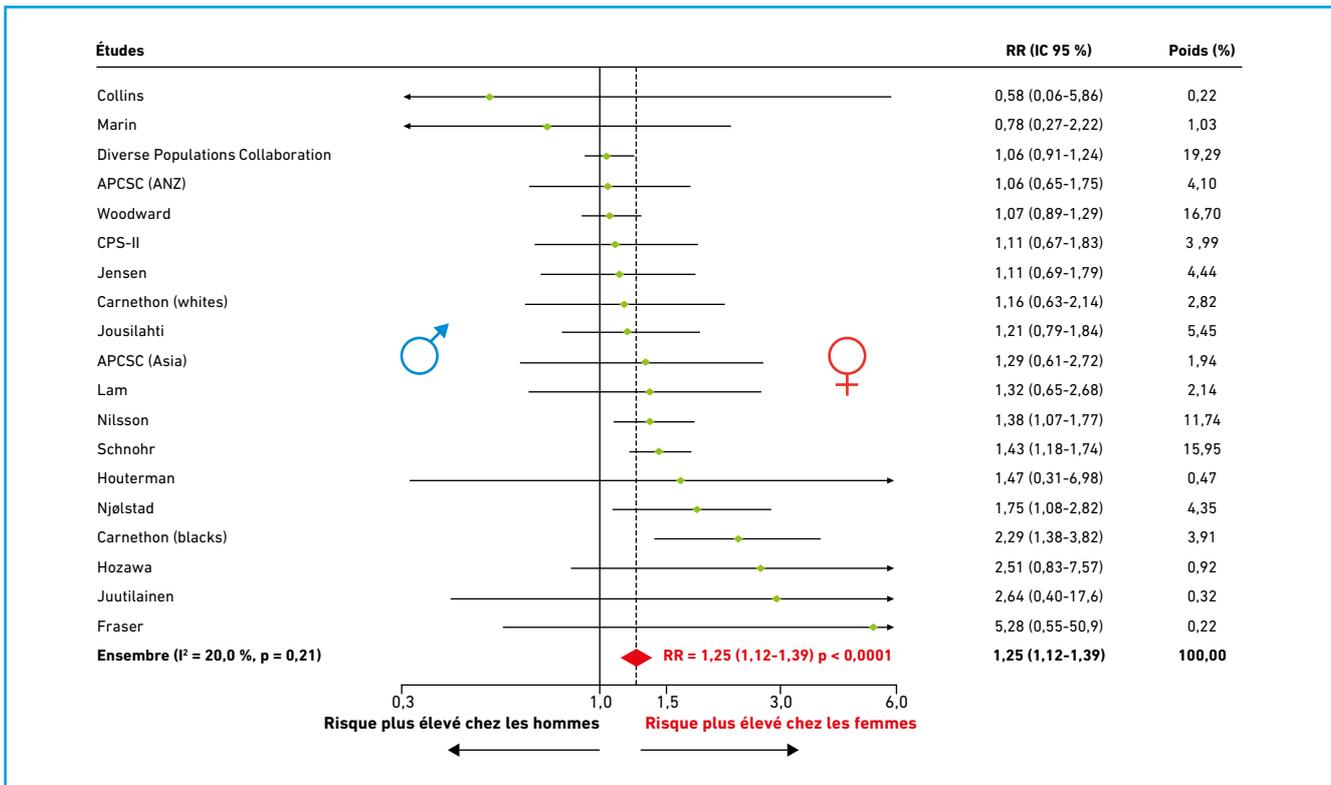


Fig. 2 : Le risque de maladie coronaire chez une femme fumeuse est supérieur de 25 % à celui d'un homme fumeur. Adapté de Huxley RR et Woodward M [9].

## I Revues générales

çaise WAMIF, concernant des infarctus du myocarde chez des femmes de moins de 50 ans, 75 % étaient fumeuses actives lors de l'événement [6].

Concernant les accidents vasculaires cérébraux, le tabagisme apparaît comme le facteur de risque le plus souvent retrouvé (58 %) chez les sujets âgés de moins de 55 ans, tant chez les hommes que chez les femmes, devant l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète et la fibrillation atriale [7]. Enfin, les hospitalisations pour anévrisme de l'aorte abdominale ont augmenté de 3 % par an chez les femmes de 55 à 64 ans entre 2000 et 2013 et celles pour dissection aortique ont augmenté de 25 % sur l'ensemble de cette période dans toutes les tranches d'âge [8].

L'ensemble de ces données épidémiologiques françaises confirme que les femmes fumeuses ne sont pas moins à risque de faire des accidents vasculaires que les hommes. Une méta-analyse a montré qu'à âge égal et pour une même exposition au tabac, les femmes ont un risque de maladie coronaire augmenté de 25 % par rapport aux hommes (fig. 2) [9].

Parallèlement à cet impact cardiovasculaire, l'évolution du tabagisme chez les femmes françaises a été marquée également par une augmentation des autres maladies liées au tabac. Entre 2002 et 2012, la mortalité par cancer du poumon a augmenté de plus de 72 % chez les femmes alors qu'elle restait stable chez les hommes. De 2002 à 2015, le taux d'hospitalisation pour exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) a doublé chez les femmes, alors qu'il n'augmentait que de 30 % chez les hommes [5].

Enfin, la France reste le pays européen ayant la plus forte prévalence de fumeuses au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (16,2 %). Or, le tabagisme pendant la grossesse est responsable de nombreux problèmes de santé pré- et périnataux, et peut aussi avoir un retentissement néga-

tif sur la santé dans l'enfance, l'adolescence et même à l'âge adulte [10].

### Une addiction pouvant être plus difficile à traiter

Cette notion d'une plus grande difficulté à obtenir un sevrage pérenne chez les femmes a amené depuis une dizaine d'années à en analyser les composantes. Celles-ci semblent multiples.

#### 1. Crainte de la prise de poids

Même si elle peut être également présente chez les hommes, cette crainte de la prise de poids lors de l'arrêt du tabac est souvent plus marquée chez les femmes. Elle représente un obstacle à la décision d'arrêt et une cause fréquente de rechute. Le marketing de l'industrie du tabac a depuis longtemps spécifiquement investi sur ce sujet en jouant sur l'effet coupe-faim de la cigarette (fig. 3).

La prise de poids lors de l'arrêt du tabac est en moyenne de 4,5 kg, mais n'est ni obligatoire, ni irréversible [11]. Par ailleurs, le poids après sevrage est en moyenne celui que l'on aurait eu si l'on n'avait jamais été fumeur. Cependant, les femmes prennent en moyenne plus de poids que les hommes et sont plus susceptibles d'en être préoccupées et de rechuter pour cette raison [12]. Il est

donc important de prendre particulièrement en compte cette préoccupation et de mettre en œuvre des mesures optimales pour limiter cette prise de poids, même si des études ont démontré que les quelques kilos acquis lors du sevrage sont moins dangereux pour la santé que la persistance du tabagisme [13].

#### 2. Facteurs psychosociaux

Quel que soit leur genre, les fumeurs sont nombreux à penser que fumer les aide à gérer leur stress, leur anxiété ou leur tendance dépressive et qu'arrêter de fumer risque d'aggraver la situation. En réalité, le paradigme a totalement changé sur ce point. Si la nicotine soulage effectivement cette sensation de stress à chaque cigarette fumée, elle l'entretient par contre dans la durée. Il peut y avoir lors du sevrage une période difficile de quelques semaines et le stress est reconnu comme un facteur limitant du sevrage [14]. Cependant, quelques mois plus tard, les ex-fumeurs se sentent beaucoup mieux au plan psychologique. Il a même été démontré que, chez des sujets anxieux ou dépressifs, le sevrage pouvait apporter un bien-être mental équivalent, voire supérieur à celui d'un traitement antidépresseur [15]. La conclusion de la dernière revue *Cochrane* faisant le point à ce sujet est la suivante : "Les personnes qui arrêtent de fumer ne risquent pas de ressentir une détérioration de leur humeur à



Fig. 3 : Publicités de l'industrie du tabac ciblées sur les femmes, assimilant la cigarette à un produit permettant de contrôler le poids et garder la ligne ("Allumez une Lucky et jamais vous n'aurez envie des sucreries qui vous font grossir").

*long terme, qu'elles aient ou non un problème de santé mentale. Elles peuvent constater une amélioration de leur santé mentale, telle une réduction des symptômes d'anxiété et de dépression" [16].*

Par rapport aux hommes, les femmes fument plus volontiers pour réduire une tension, pour se stimuler ou pour des raisons de sociabilité [17]. Elles sont souvent, du fait de leurs contraintes à la fois familiales et professionnelles, soumises à plus de stress que les hommes [18] et plus susceptibles d'utiliser la cigarette pour lutter contre le stress ou les émotions négatives [19]. Il convient de tenir compte de cette particularité dans le cadre du sevrage et de proposer une approche spécifique lorsqu'est identifié un niveau important de stress.

### 3. Des différences neurobiologiques

La plus grande difficulté des femmes à se sevrer pourrait être liée à des différences neurobiologiques, expliquant en particulier cet impact particulier des facteurs psychosociaux. Des études ont montré des différences fonctionnelles et anatomiques cérébrales selon le genre avec [20]:

- un impact différent de la nicotine sur le circuit de récompense dopaminergique cérébral, étudié par PET-scan. L'analyse des circuits spatiotemporels mis en jeu montre que les hommes fumeraient pour l'effet renforçateur de la nicotine alors que les femmes fument pour d'autres raisons, telles que la régulation de l'humeur [21];

- une connectivité accrue au niveau du circuit de récompense, mise en évidence en IRM fonctionnelle, et qui serait liée à une augmentation de la tolérance à la nicotine chez les femmes [22];

- chez les femmes dépendantes à la nicotine, étudiées également en IRM fonctionnelle, une connectivité plus faible avec le cortex préfrontal qui est impliqué dans le contrôle cognitif [23];

- une disponibilité plus forte de récepteurs dopaminergiques de type D2 dans le mésencéphale chez les fumeuses [24].

Le statut hormonal de la femme pourrait expliquer en partie ces différences avec :

- une influence hormonale sur la biodisponibilité des récepteurs nicotiques cérébraux, en l'occurrence une corrélation négative avec les taux de progestérone, taux corrélés avec des symptômes dépressifs et l'envie de fumer [25];

- une facilitation par les estrogènes de la prise de substances addictives, ceux-ci interagissant avec les systèmes de récompense et de stress [26];

- des différences dans la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien au stress, avec des niveaux de cortisol plus élevés prédisant le risque de rechute chez les femmes [27].

A également été évoqué le fait que le métabolisme de la nicotine est estrogène-dépendant :

- les femmes métaboliseraient plus rapidement la nicotine que les hommes, et celles prenant une contraception estroprogestative encore plus rapidement [28];

- un impact de la phase du cycle menstruel sur le comportement tabagique et la réussite d'un sevrage a même été avancé, avec un sevrage qui serait plus efficace au cours de la phase lutéale que durant la phase folliculaire. Les données sur ce point restent cependant insuffisantes pour guider la conduite pratique.

### Améliorer la prise en charge de la femme fumeuse

Face à cette évolution particulière du tabagisme des femmes en France et aux spécificités genrées de cette addiction, il importe de donner les réponses les mieux adaptées [29, 30].

#### 1. Prise de conscience de l'enjeu à la fois par les femmes et par les acteurs de santé

Les femmes, et en particulier les femmes avant la ménopause, se perçoivent, et sont globalement perçues par les acteurs de santé, comme moins sujettes à présenter des complications cardiovasculaires

(infarctus du myocarde, AVC), ce qui a pour conséquence un défaut ou un retard de diagnostic de ces pathologies. Est ignoré ou sous-estimé en particulier le risque de complications cardiovasculaires précoces liées au tabac et même le risque de cancer. Par exemple, les femmes ignorent qu'en fumant elles ont plus de risques de mourir d'un cancer du poumon que d'un cancer du sein.

Cette situation explique une moindre prise en compte de la prévention du tabagisme chez elles par rapport aux hommes. Ainsi, dans une population de patients ayant fait un infarctus du myocarde avant 50 ans, il est trouvé qu'avant cet événement, par rapport aux hommes, les femmes :

- se percevaient personnellement moins à risque cardiovasculaire;

- avaient été moins informées par un acteur de santé qu'elles étaient à risque;

- avaient moins été entretenues sur la façon de modifier leur risque (fig. 4) [31].

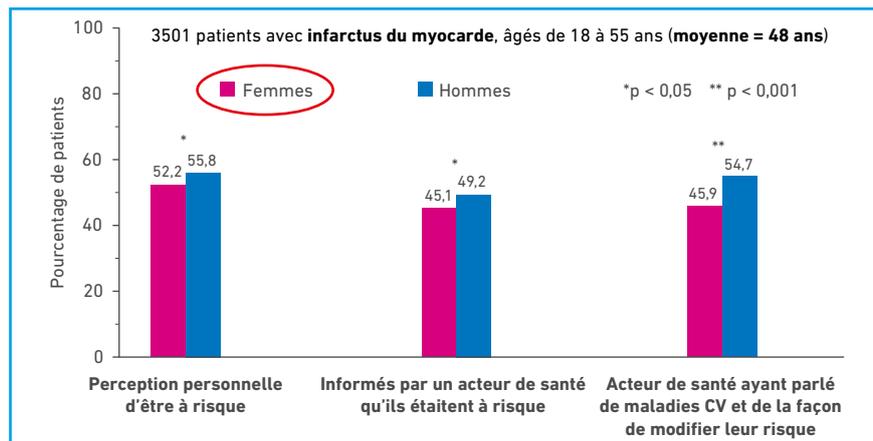
Il en est de même dans le domaine du cancer. Chez les femmes, un tabagisme actif est fortement associé à la fois à une sous-utilisation des services de dépistage des cancers et à un stade plus avancé des cancers au moment du diagnostic [32].

Des études ont montré que le genre du praticien pouvait avoir une influence sur la qualité de la prise en charge concernant la prévention. Concernant le tabagisme, la meilleure prise en charge semble être celle d'un homme fumeur par un praticien femme (OR d'évaluation du risque cardiovasculaire = 3,77 [1,88-7,57] vs une femme fumeuse prise en charge par un praticien homme) [33].

#### 2. Un plus grand besoin des aides médicamenteuses

Les femmes auraient globalement une diminution significative de l'ordre de 30 % des chances de réussir un sevrage par rapport aux hommes. Mais cette perte de chance est essentiellement présente en l'absence d'utilisation des médicaments d'aide au sevrage [34]. Aussi, ces

## I Revues générales



**Fig. 4 :** Pourcentage de femmes et d'hommes déclarant qu'avant leur infarctus du myocarde, ils/elles avaient la perception d'être à risque de maladie cardiaque, un professionnel de santé les avait informés qu'ils étaient à risque et un professionnel de la santé leur avait parlé de maladie cardiovasculaire et des moyens de modifier leur risque. Adapté de Leifheit-Limson EC *et al.* [31].

aides médicamenteuses, même si elles ne peuvent résumer la prise en charge, doivent être utilisées de façon optimale. Une méta-analyse d'études utilisant les substituts nicotiques montre que le taux de sevrage à 6 mois est moins bon chez les femmes que chez les hommes [35]. Une autre méta-analyse sur l'efficacité respective des différentes aides au sevrage semble montrer chez les femmes une supériorité de la varénicline sur les autres traitements [36] et une meilleure efficacité de la varénicline chez les femmes par rapport aux hommes [37].

### 3. Améliorer l'accessibilité des traitements et des prises en charge

L'ensemble des fumeurs bénéficie depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2019 d'une prise en charge par l'Assurance Maladie à hauteur de 65 % de la plupart des substituts nicotiques (timbres, formes à absorption buccale), prise en charge complétée par les mutuelles, et depuis 2017 de la prise en charge, à la même hauteur mais en deuxième intention, de la varénicline, autre aide médicamenteuse validée dans le sevrage tabagique [38].

Il convient par ailleurs d'offrir un accompagnement à l'arrêt plus accessible et plus adapté aux femmes. En particulier, les facteurs constituant des freins volontiers

plus importants pour les femmes, comme les problèmes psychosociaux et/ou la prise excessive de poids, incitent à proposer la prise en charge d'un accompagnement psychologique ou diététique spécifique. La prise de poids peut être contrôlée par un renforcement de l'activité physique, une adaptation des apports caloriques et l'utilisation d'une substitution nicotinique. Il faut également intégrer dans les messages cette notion que le sevrage tabagique fait partie des démarches anti-stress. Parallèlement aux aides médicamenteuses méritent également d'être utilisées les thérapies cognitivo-comportementales (TCC), scientifiquement validées. Enfin, même si nous manquons pour elles de validation scientifique définitive, des mesures d'accompagnement comme l'activité physique, la méditation, la relaxation, la sophrologie, la cohérence cardiaque et l'hypnose peuvent être individuellement intéressantes.

Une attention particulière doit être portée aux femmes enceintes fumeuses. C'est un des objectifs du Plan National de Lutte contre le Tabac : “*Intensifier les actions pour mieux prévenir et repérer la consommation du tabac pendant la grossesse et pour protéger les jeunes enfants*” [39]. Toute prescription de contraception orale combinée (COC) doit également être une opportunité pour proposer et

accompagner un sevrage tabagique, avec comme principe que, dans cette situation, ce qu'il faut arrêter c'est le tabac et non la COC.

Le recours à l'aide au sevrage en ligne peut être également proposé. L'efficacité de ce type d'aide a été démontrée [40]. En France, la référence est Tabac Info Service (TIS) [41, 42]. Via la ligne téléphonique 3989, TIS met gratuitement à disposition pour tout fumeur une aide au sevrage avec assistance d'un professionnel de l'arrêt du tabac. Sur le site de TIS, les fumeurs peuvent trouver des documents d'information sur le tabac et le sevrage, l'adresse d'un tabacologue ainsi qu'une application d'accompagnement à l'arrêt (<https://www.tabac-info-service.fr/>).

### Structurer la dénormalisation du tabagisme chez les femmes

Parallèlement à l'optimisation de la prise en charge médicale des femmes fumeuses, il convient de mener une politique active pour déconstruire l'image positive que l'industrie du tabac a su bâtir pour séduire les femmes avec ce produit (*fig. 5*).

#### 1. Démasquer et dénoncer les stratégies de l'industrie du tabac

L'industrie du tabac, en ciblant la moitié de la population mondiale qui lui échappait initialement, a progressivement réussi dans les pays développés à faire fumer les femmes presque au même niveau que les hommes, ce qui est particulièrement évident en France au regard de l'évolution des données de prévalence de ces dernières décennies. Ces stratégies, initialement ouvertes et caricaturales, sont, suite aux interdictions de publicité, devenues indirectes puis subliminales. Ces approches, encore largement présentes dans les médias et les réseaux sociaux, ont été démasquées, analysées et dénoncées. Des sites et plateformes informent les femmes de ces manipulations et les incitent à y faire face [43].

## POINTS FORTS

- En France, l'évolution du tabagisme chez les femmes a été majeure ces dernières décennies.
- Les conséquences ont été une augmentation significative et une précocité inhabituelle chez les femmes de toutes les pathologies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et pathologie aortique) et des cancers liés au tabac.
- La plus grande difficulté des femmes à quitter le tabac est multifactorielle : crainte de la prise de poids, facteurs psychosociaux et particularités neurobiologiques.
- La prise de conscience du risque du tabac est plus faible chez les femmes que chez les hommes et la prise en charge médicale du sevrage insuffisante.
- Une aide médicamenteuse est plus souvent nécessaire pour réussir le sevrage mais ne résume pas la prise en charge.
- Le tabagisme des femmes est une priorité majeure de santé publique qui s'inscrit également dans le processus de dénormalisation du tabac.

### 2. Démontez les images positives du tabac

Un des éléments de dénormalisation a été l'instauration du "paquet neutre", qui interdit tout "accessoire" publicitaire rappelant la marque (couleurs, images de marque). Il a mis fin à la glamourisation des paquets de cigarettes qui, véritables supports publicitaires, attiraient les consommateurs les plus jeunes et particulièrement les adolescentes. Instauré

en France en 2016 et également dans de nombreux autres pays, il a fait la preuve de son efficacité [44].

### 3. Retrouver la vraie liberté : ne pas fumer

Pour faire fumer les femmes, l'industrie du tabac a utilisé pendant des décennies la notion d'indépendance et de liberté en mettant notamment en avant la conquête de soi et d'une égalité avec les hommes.

La dénormalisation du tabac auprès des femmes consiste également à leur expliquer comment, loin de leur apporter la liberté, l'industrie du tabac les prive de liberté et que c'est ne pas commencer à fumer et arrêter de fumer qui représentent la vraie liberté [45].

### BIBLIOGRAPHIE

1. TIMMIS A, TOWNSEND N, GALE CP *et al.* European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*, 2020;41:12-85.
2. PASQUEREAU A, ANDLER R, ARWIDSON P *et al.* Consommation de tabac parmi les adultes : bilan de cinq années de programme national contre le tabagisme, 2014-2019. *Bull Epidémiol Hebd*, 2020;14:273-281
3. SPILKA S, LE NEZET O, JANSSEN E *et al.* Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017. OFDT, Tendances n°123, février 2018. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxssy2.pdf>
4. BONALDI C, ANDRIANTAFIKA F, CHYDERIOTIS S *et al.* Les décès attribuables au tabagisme en France. Dernières estimations et tendance, années 2000 à 2013. *Bull Epidémiol Hebd*, 2016;(30-31):528-540
5. OLIÉ V, PASQUEREAU A, ASSOGBA FAG *et al.* Changes in tobacco-related morbidity and mortality in French women: worrying trends. *Eur J Public Health*, 2020;30:380-385.
6. MANZO-SILBERMAN S, VAUTRIN E, BELLEMAIN-APPAIX A *et al.* Prospective study in young women presenting acute MYOCARDIAL infarction in France: Clinical, morphological and biological descriptive analysis: WAMIF Study. *ACVD*, 2021;Suppl 13:153.
7. BEJOT Y, LEGRIS N, DAUMAS A *et al.* Les accidents vasculaires cérébraux de la personne jeune : une pathologie émergente chez la femme comme chez l'homme. Apports du Registre dijonnais des AVC (1985-2011). *Bull Epidémiol Hebd*, 2016;(7-8):118-125.
8. ROBERT M, JULLIERE Y, GABET A *et al.* Anévrismes de l'aorte abdominale et dissections aortiques : patients hospitalisés et mortalité, France, 2000-2013. *Bull Epidémiol Hebd*, 2015;(38-39):724-732.
9. HUXLEY RR, WOODWARD M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*, 2011;378:1297-1305.



Fig. 5 : L'industrie du tabac a progressivement réussi, dans les pays développés, à faire fumer les femmes presque au même niveau que les hommes.

## I Revues générales

10. BERLIN I. Risques associés au tabagisme maternel pendant la grossesse. Attention particulière aux conséquences post-natales. *Bull Acad Natl Med*, 2019;203:528-534.
11. AUBIN HJ, FARLEY A, LYCETT D *et al*. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ*, 2012; 345:e4439.
12. LOCATELLI I, COLLET TH, CLAIR C *et al*. The joint influence of gender and amount of smoking on weight gain one year after smoking cessation. *Int J Environ Res Public Health*, 2014;11:8443-8455.
13. CLAIR C, RIGOTTI NA, PORNEALA B *et al*. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA*, 2013;309:1014-1021.
14. KIM SJ, CHAE W, PARK WH *et al*. The impact of smoking cessation attempts on stress levels. *BMC Public Health*, 2019;19:267.
15. TAYLOR G, MCNEILL A, GIRLING A *et al*. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2014;348:g1151.
16. TAYLOR GMJ, LINDSON N, FARLEY A *et al*. Smoking cessation for improving mental health. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021;3:CD013522.
17. BERLIN I, SINGLETON EG, PEDARRIOSSE AM *et al*. The Modified Reasons for Smoking Scale: factorial structure, gender effects and relationship with nicotine dependence and smoking cessation in French smokers. *Addiction*, 2003;98:1575-1583.
18. LEGLEYE S, BAUMANN M, PERETTI-WATEL P *et al*. Gender and age disparities in the associations of occupational factors with alcohol abuse and smoking in the French working population. *Revue Epidemiol Sante Publique*, 2011; 59:223-232.
19. HUSKY MM, MAZURE CM, PALIWAL P *et al*. Gender differences in the comorbidity of smoking behavior and major depression. *Drug Alcohol Depend*, 2008;93: 176-179.
20. VERPLAETSE TL, MORRIS ED, MCKEE SA *et al*. Sex differences in the nicotinic acetylcholine and dopamine receptor systems underlying tobacco smoking addiction. *Curr Opin Behav Sci*, 2018; 23:196-202.
21. COSGROVE KP, WANG XS, KIM SJ *et al*. Sex differences in the brain's dopamine signature of cigarette smoking. *J Neurosci*, 2014;34:16851-16855.
22. BELTZ AM, BERENBAUM SA, WILSON SJ. Sex differences in resting state brain function of cigarette smokers and links to nicotine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2015;23:247-254.
23. MCCARTHY JM, DUMAIS KM, ZEGELA M *et al*. Sex differences in tobacco smokers: Executive control network and frontostriatal connectivity. *Drug Alcohol Depend*, 2019;195:59-65.
24. OKITA K, PETERSEN N, ROBERTSON CL *et al*. Sex differences in midbrain dopamine D2-type receptor availability and association with nicotine dependence. *Neuropsychopharmacology*, 2016;41: 2913-2919.
25. COSGROVE KP, ESTERLIS I, MCKEE SA *et al*. Sex differences in availability of  $\beta_2^*$ -nicotinic acetylcholine receptors in recently abstinent tobacco smokers. *Arch Gen Psychiatry*, 2012;69:418-427.
26. BOBZEAN SAM, DENOBREGA AK, PERROTTI LL. Sex differences in the neurobiology of drug addiction. *Exp Neurol*, 2014; 259:64-74.
27. AL'ABSI M, NAKAJIMA M, ALLEN S *et al*. Sex differences in hormonal responses to stress and smoking relapse: a prospective examination. *Nicotine Tob Res*, 2015;17:382-389.
28. ALLEN AM, WEINBERGER AH, WETHERILL RR *et al*. Oral contraceptives and cigarette smoking: a review of the literature and future directions. *Nicotine Tob Res*, 2019;21:592-601.
29. BOTTORFF JL, HAINES-SAAH R, KELLY MT *et al*. Gender, smoking and tobacco reduction and cessation: a scoping review. *Int J Equity Health*, 2014;13:114.
30. GREAVES L. The meanings of smoking to women and their implications for cessation. *Int J Environ Res Public Health*, 2015;12:1449-1465.
31. LEIFHEIT-LIMSON EC, D'ONOFRIO G, DANESHVAR M *et al*. Sex differences in cardiac risk factors, perceived risk, and health care provider discussion of risk and risk modification among young patients with acute myocardial infarction. The VIRGO Study. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:1949-1957.
32. ENG VA, DAVID SP, LI S *et al*. The association between cigarette smoking, cancer screening, and cancer stage: a prospective study of the women's health initiative observational cohort. *BMJ Open*, 2020;10:e037945.
33. DELPECH R, RINGA V, FALCOFF H *et al*. Primary prevention of cardiovascular disease: more patient gender-based differences in risk evaluation among male general practitioners. *Eur J Prev Cardiol*, 2016;23:1831-1838.
34. SMITH PH, KASZA KA, HYLAND A *et al*. Gender differences in medication use and cigarette smoking cessation: results from the international tobacco control four country survey. *Nicotine Tob Res*, 2015;17:463-472.
35. PERKINS KA, SCOTT J. Sex differences in long-term smoking cessation rates due to nicotine patch. *Nicotine Tob Res*, 2008;10:1245-1250.
36. SMITH PH, WEINBERGER AH, ZHANG J *et al*. Sex differences in smoking cessation pharmacotherapy comparative efficacy: a network meta-analysis. *Nicotine Tob Res*, 2017;19:273-281.
37. MCKEE SA, SMITH PH, KAUFMAN M *et al*. Sex differences in varenicline efficacy for smoking cessation: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res*, 2016;18:1002-1011.
38. Assurance Maladie: La prise en charge du sevrage tabagique. 2020. [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/441422/document/liste-substituts-nicotiniques\\_assurance-maladie\\_septembre\\_2020.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/441422/document/liste-substituts-nicotiniques_assurance-maladie_septembre_2020.pdf)
39. Programme national de lutte contre le tabac 2018-2022. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/180702-pnlnt\\_def.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/180702-pnlnt_def.pdf)
40. STEAD LF, HARTMANN-BOYCE J, PERERA R *et al*. Telephone counselling for smoking cessation (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;(8):CD002850.
41. NGUYEN-THANH V, GUIGNARD R, LANCRENON S *et al*. Effectiveness of a fully automated Internet-based smoking cessation program: a randomized controlled trial (STAMP). *Nicotine Tob Res*, 2019;21:163-172.
42. AFFRET A, LUC A, BAUMANN C *et al*. Effectiveness of the e-Tabac Info Service application for smoking cessation: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ Open*, 2020;10:e039515.
43. Comité National Contre Le Tabagisme (CNCT). Génération sans tabac : les femmes et l'industrie du tabac. <https://cnct.fr/actualites/fleau-tabagisme-femmes-consequence-publicite/> Consulté le 25 mars 2021. <https://www.generationsanstabac.org/article/les-femmes-et-lindustrie-du-tabac/> Consulté le 25 mars 2021
44. EL-KHOURY LESUEUR F, BOLZE C *et al*.; for the DePICT study group. Plain tobacco packaging, increased graphic health warnings and adolescents' perceptions and initiation of smoking: DePICT, a French nationwide study. *Tob Control*, 2019;28:e31-e36.
45. SCHILLO B, BOONN A, ARENDT M *et al*. Educating the public and lawmakers about tobacco industry interference. *Tob Induc Dis*, 2021;19:14.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : interventions ponctuelles pour conférences et activités de conseil (Pfizer).

## réalités CARDIOLOGIQUES

réalités



ABONNEZ-VOUS  
et recevez la revue  
chez vous.  
FEUILLETER LA REVUE

- ACCUEIL
- DOSSIERS
- ARTICLES
- ANNÉE CARDIOLOGIQUE
- FORMATION
- RECOMMANDATIONS
- REVUE DE PRESSE
- ANALYSE ARTICLE

Recommandations de l'ESC sur la cardiologie du sport et l'activité physique chez les personnes qui ont une maladie cardiovasculaire

Par F. Delahaye

RECOMMANDATIONS ESC

REVUES GÉNÉRALES

Quand et pourquoi donner l'Epia ?

Comment identifier une syncope dangereuse ?

Quand et comment évaluer à l'ECG un rétrécissement aortique ?

### BILLET DU MOIS



8 JUIN 2021

Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans le monde. Analyse critique des résultats de l'étude

Le 9 décembre 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) publiait un communiqué rendant compte des 10 premières causes de mortalité dans le monde en 2019. Cette information en comportait en fait deux : l'une relative à son émetteur, m'ayant conduit le mois dernier à proposer un billet relatif à la place et au rôle de l'OMS, l'autre relative à l'information émise, c'est-à-dire les 10 premières causes de mortalité dans le monde en 2019 et qui fait l'objet de ce billet.



8 AVRIL 2021

Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans le monde. Un peu de géopolitique à propos de l'OMS



16 MARS 2021

Nouvelle année, nouveaux traitements, nouvelles pratiques - Partie 2: les gliflozines



10 FÉVRIER 2021

Nouvelle année, nouveaux traitements, nouvelles pratiques Partie 1: les anti-PCSK9 en prévention cardiovasculaire secondaire



19 JANVIER 2021

30 ans de cardiologie. Abondance de biens... d'un passé riche vers un avenir encore plus riche

réalités  
CARDIOLOGIQUES

La prévention cardiovasculaire, ça peut-être simple!

Accédez aux cas cliniques

Avec le soutien institutionnel des Laboratoires SERVIER

LES COURS  
de Réalités  
Cardiologiques

### COURS : IMAGERIE ET CARDIOMYOPATHIE DE TAKO-TSUBO



16 MAI 2018

Cas clinique 3 - Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo

Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



15 MAI 2018

Cas Clinique 2 - Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



30 AVRIL 2018

Cas clinique 1 - Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



29 AVRIL 2018

Cours 1: Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo

### ARCHIVES NUMEROS



LES ÉDITIONS SPÉCIALES

+ riche + interactif + proche de vous

# Insuffisance Cardiaque, aller au-delà des apparences

SYMPTÔMES

AUGMENTATION  
DES PRESSIONS  
DE REMPLISSAGE

ALTÉRATION DE LA FONCTION POMPE

REMODELAGE CARDIAQUE

VASOCONSTRICTION

Insidieusement, l'Insuffisance Cardiaque progresse et impacte le pronostic de vos patients même lorsque les symptômes n'évoluent pas.<sup>1</sup>